

**Niedrige Malignitätsraten von
Feinnadelaspirationszytologien der Schilddrüse in der
ambulanten Versorgung in Deutschland**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät der
Universität Leipzig

Eingereicht von: Maha Saida Ullmann
Geburtsdatum, Geburtsort: 05.10.1989, Berlin

Angefertigt am: Universitätsklinikum Leipzig AöR Department für Innere
Medizin, Neurologie und Dermatologie Sektion Rheumatologie/Geriatrie

Betreuer: Prof. Dr. med. Christoph Baerwald

Betreuer externe Einrichtung: Prof. Dr. med. Ralf Paschke

Angefertigt am: Departments of Medicine, Oncology, and Biochemistry and
Molecular Biology & Arnie Charbonneau Cancer Institute Cumming School of
Medicine

Beschluss der Verleihung des Doktorgrades vom: 18. Mai 2021

Inhaltsverzeichnis

1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	1
2	EINFÜHRUNG	2
2.1	DAS ORGAN SCHILDDRÜSE.....	3
2.1.1	<i>Anatomie der Schilddrüse.....</i>	3
2.1.2	<i>Funktion der Schilddrüse.....</i>	3
2.2	SCHILDDRÜSENKNOTEN.....	4
2.2.1	<i>Epidemiologie der Schilddrüsenknoten.....</i>	4
2.2.2	<i>Ätiologie der Schilddrüsenknoten.....</i>	4
2.2.3	<i>Jodversorgung in Deutschland.....</i>	5
2.2.4	<i>Symptomatik der Schilddrüsenknoten.....</i>	5
2.2.5	<i>Diagnostik von Schilddrüsenknoten.....</i>	6
2.2.6	<i>Die Feinnadelaspirationszytologie (FNA)</i>	9
2.2.7	<i>Therapeutisches Management</i>	11
2.3	DIE ABLEITUNG DER RATIONALE.....	13
3	PUBLIKATIONSMANUSKRIPT	14
4	ZUSAMMENFASSUNG.....	22
4.1	SCHLUSSFOLGERUNG.....	26
5	LITERATURVERZEICHNIS	28
6	ANLAGEN	33
6.1	TABELLE 1: MALIGNITÄTSRISIKO NACH SONOGRAPHISCHEM ERSCHEINUNGSBILD UND FNA INDIKATION FÜR SCHILDDRÜSENKNOTEN (36).....	33
6.2	TABELLE 2: DAS BETHESDA SYSTEM FOR REPORTING THYROID CYTHOPATHOLOGY. DIAGNOSTISCHE KATEGORIEN UND MALIGNITÄTSRISIKEN (36).....	34
6.3	ABBILDUNG 1: ALGORITHMUS FÜR PATIENTEN MIT SCHILDDRÜSENKNOTEN NACH DER AMERICAN THYROID ASSOCIATION (36)	35
6.4	DARSTELLUNG DES EIGENEN BEITRAGS AN DER PUBLIKATION	36
6.5	ERKLÄRUNG ÜBER DIE EIGENSTÄNDIGE ABFASSUNG DER ARBEIT	54
6.6	LEBENS LAUF.....	55
6.7	VERZEICHNIS WISSENSCHAFTLICHER VERÖFFENTLICHUNGEN.....	56
6.8	DANKSAGUNG	57

1 Abkürzungsverzeichnis

ATA	American Thyroid Association
AUS/FLUS	Atypia of undetermined significance/Follicular lesion of undetermined significance
EGF	Epidermal growth factor
FDG-PET	Fluorodeoxyglucose Positronen – Emissions – Tomograph
FN/SFN	Follicular neoplasm/Suspicious for follicular neoplasm
FNA	Feinnadelaspiration (-szytologie)
IGF I	Insulin-like growth factor I
MIBI-Szintigraphie	Technetium-99m und Methoxy-isobutyl-isonitril-Szintigraphie
PTC	Papillary thyroid carcinoma
SFM	Suspicious for Malignancy
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
TBSRTC	The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology
Tc-Szintigraphie	Technetium-99m-Szintigraphie
Tg-Antikörper	Thyreoglobulin-Antikörper
TPO -Antikörper	Thyreoperoxidase-Antikörper
TRAK	TSH-Rezeptorantikörper
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
WHO	World health organisation

2 Einführung

Schilddrüsenknoten sind eine häufig gestellte Diagnose in Deutschland (1), die maligne Entartung unter ihnen ist jedoch selten. In Deutschland werden knapp 59.000 Schilddrüsenknotenoperationen jährlich durchgeführt, wovon nur ca. 10% der Präparate maligne sind (2-4). Die Untersuchung der Patienten mit Schilddrüsenknoten und die Entscheidung für die Punktion mittels Feinnadelaspiration (FNA) sowie deren Durchführung findet hauptsächlich in der Primär- und Sekundärversorgung, beim behandelnden Arzt oder niedergelassenen Spezialisten, statt. Zum größten Teil repräsentieren die in der Vergangenheit erhobenen Daten jedoch die Situation im klinischen Alltag, das heißt, sie stammen aus der Tertiärversorgung (4-7).

Die vorliegende Arbeit möchte folgende fehlende Informationen zum Management von Schilddrüsenknoten in der Primärversorgung liefern:

1. Wie ist die zytologische Verteilung der FNAs und welche Malignitätsraten liegen vor?
2. Inwiefern kann und wird vorgeschriebenes, evidenzbasiertes Vorgehen in der ambulanten Behandlung angewendet?

Die Herausforderung dabei ist, eine Überdiagnose beziehungsweise Übertherapie zu vermeiden ohne Schilddrüsenkarzinome zu übersehen.

Zunächst wird das Organ Schilddrüse und seine Funktion näher erläutert. Im Anschluss soll ein kurzer Überblick über die Ätiologie, Epidemiologie sowie Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenknoten die nötigen Hintergrundinformationen liefern. Da die Prävalenz von Schilddrüsenknoten bei vorliegendem Jodmangel steigt (8), wird zudem die Jodversorgung der deutschen Bevölkerung beschrieben.

2.1 Das Organ Schilddrüse

2.1.1 Anatomie der Schilddrüse

Die Schilddrüse (*Glandula thyreoidea*) ist eine endokrine Drüse. Von den hormonproduzierenden Organen ist die Schilddrüse das größte (2,5 x 1,5 x 1 cm – 4 x 2 x 1,5 cm) und liegt am Hals unterhalb des Kehlkopfes im Trigonum infrahyoideum. Abhängig vom Alter, Geschlecht, Körpergewicht und der Jodversorgung, beträgt das Schilddrüsengewicht 18 - 30 g. Die Schilddrüse besteht aus zwei Seitenlappen (*Lobus thyreoidalis dexter et sinister*), welche durch eine enge parenchymatöse Brücke (*Isthmus*) verbunden werden. Als eine Normvariante kann es aus einem embryologischen Überrest einen zusätzlichen Schilddrüsenlappen (*Lobus pyramidalis*) nach kranial ragend geben (9). Die Schilddrüse bildet sich aus einer Epithelknospe auf Höhe der entodermalen ersten Schlundtasche, dem späteren Foramen caecum. Hiervon ausgehend, wächst ein Epithelstrang nach distal und differenziert sich zum Ductus thyreoglossus, woraus sich die endgültige Schmetterlingsform entwickelt (10). Die endokrine Funktion entwickelt sich bereits ab der zehnten Woche. Mikroskopisch besteht die *Glandula thyreoidea* aus zahlreichen Lobuli, welche sich aus den Schilddrüsenfollikeln mit den epithelialen Thyreozyten und den parafollikulären C-Zellen sowie dem bindegewebigen Stroma zusammensetzen. Die Thyreozyten entstehen aus dem Entoderm, die C-Zellen aus dem Ultimobranchialkörper und wandern in die Schilddrüsenanlage ein.

2.1.2 Funktion der Schilddrüse

Die Aufgabe der Schilddrüse ist die Produktion von Hormonen. Das jodabhängige Thyroxin (T4) und das daraus entstehende Triiodthyronin (T3) wird von den Thyreozyten freigesetzt. Das Calcitonin wird von den C-Zellen sezerniert, um den Calciumhaushalt zu steuern. Die Hormone sind Teil des Regelkreislafs der Hypothalamus-Hypophysen-Achse und sind unerlässlich für Körperwachstum und Stoffwechselprozesse. Der Hypothalamus enthält das Thyreoliberin, welches bei niedrigen T3- und T4- Konzentrationen im Blut ausgeschüttet wird, bei hohen Konzentrationen wird die Ausscheidung gehemmt. Aber auch äußere Einflüsse wie Kälte führen zur Thyreolibereinfreisetzung. Das Thyreoliberin seinerseits reguliert daraufhin die Hypophyse. Diese reagiert mit der Sekretion ihres Glykoproteins, dem Thyreotropin (in der Praxis TSH genannt: Thyroidea-stimulierendes Hormon), das auf die Schilddrüse auf zweierlei Weisen anregend wirkt. Zum Einen kommt es zur vermehrten Aufnahme von Jod-Ionen, zum anderen werden Schilddrüsenhormone freigesetzt (11).

2.2 Schilddrüsenknoten

2.2.1 Epidemiologie der Schilddrüsenknoten

In Deutschland hat jeder vierte Erwachsene Schilddrüsenknoten (12), 1 – 5 % der Knoten wird durch Palpation nachgewiesen (13) und bei 20 % der 20- bis 79-Jährigen mit Hilfe der Sonographie (1, 14). Die Prävalenz von Schilddrüsenknoten ist stark abhängig von der untersuchten Population und der Screeningmethode. Frauen und Erwachsene über 60 Jahre sind häufiger von Schilddrüsenknoten betroffen (1). Nach einer Untersuchung von gut 96.000 Freiwilligen im Alter von 18 – 65 Jahren zeigte sich eine vergrößerte Schilddrüse, die sogenannte Struma, ohne Knoten bei 9,7 % (Männer 11,9 %, Frauen 7,6 %), Knoten ohne eine Vergrößerung bei 14,3 % (Männer 11,5 %, Frauen 17 %) und Struma mit Knoten bei 9,1 % (Männer 8,6 %, Frauen 9,6 %) (12) der Freiwilligen.

2.2.2 Ätiologie der Schilddrüsenknoten

Die Entstehung von Schilddrüsenknoten ist multifaktoriell bedingt (15). Eine Ursache für Schilddrüsenknoten bzw. die damit häufig vergesellschaftete Struma ist der Jodmangel (8). Liegt ein Jodmangel endemisch oder aufgrund eines genetischen Defekts vor, kommt es zu einer Aktivierung der intrathyreoidalen lokalen Wachstumsfaktoren: zum Beispiel dem „epidermal growth factor“ (EGF) und dem „insulin-like growth factor I“ (IGF I) und konsekutiv zu einer Hyperplasie der Thyreozyten (16). Außerdem kann bei fehlendem Jod keine ausreichende Produktion von T3 und T4 gewährleistet werden, was wiederum durch den bereits erwähnten Regelkreis (Hypothalamus-Hypophysen-Achse) über die reaktive Ausscheidung von Thyreotropin zu einer Hypertrophie der Thyreozyten führt (17). Des Weiteren kann die Bestrahlung des Kopf- und Halsbereichs die Bildung von Schilddrüsenknoten verursachen (18). Zusätzliche exogene Risikofaktoren für die Entwicklung von Schilddrüsenknoten sind Stress, Thyreoiditis, Rauchen (19) und ein metabolisches Syndrom. Endogene Risikofaktoren sind das Alter, weibliches Geschlecht und eine positive Familienanamnese (15). Aber auch Immunthyreopathien wie der Morbus Basedow, bei dem Rezeptorautoantikörper stimulierend auf die Schilddrüse einwirken, können zu einer Struma führen. Zusätzlich kommen noch Schilddrüsenautonomien als Ätiologie vor, welche uni- oder multifokal sowie disseminiert auftreten können. Um eine nur selten vorkommende Ursache handelt es sich bei der Hyperthyreosis factitia. Hier kommt es aufgrund einer iatrogenen Hormonzufuhr oder durch eine Amiodaron-induzierte-Hyperthyreose bei jodhaltiger Arznei zu einer Struma (16). Eine paraneoplastisch bedingte erhöhte Thyreotropinausschüttung, durch Hypophysentumore oder Metastasen, aber auch durch ein Schilddrüsenkarzinom, kann ebenfalls eine Hypertrophie provozieren.

2.2.3 Jodversorgung in Deutschland

Für die Bildung der Schilddrüsenhormone ist Jod unerlässlich. In Bezug auf den Jodgehalt im Boden ist Deutschland ein Jodmangelland (20).

Die deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt täglich einen Konsum von 200 µg Jod, für Schwangere und Stillende 250 µg (21). Bis in die neunziger Jahre hatte sich die Jodversorgung, dank Gesetzgebung und forcierter Aufklärungsarbeit (22), verbessert. Aufgrund der Praktikabilität und des geringen finanziellen Aufwands wurde als eine der Maßnahmen jodiertes Speisesalz im Haushalt eingeführt. Das Jodmonitoring im Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (21, 23) wertete Daten über drei Jahre von 17.641 Kindern und Jugendlichen aus. Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass die Jodprophylaxe erfolgreich war und sich die Jodversorgung im Vergleich zu früher verbessert hatte. In den meisten deutschen Haushalten wird jodiertes Speisesalz verwendet. Das Problem liegt jedoch in den industriell hergestellten Lebensmitteln, welche bis zu 90 % der Salzzufuhr darstellen. Hier wird, laut einer von der Universität Gießen im Auftrag des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft durchgeführten repräsentativen Markterhebung zur Verwendung von Jodsalz in handwerklich und industriell gefertigten Lebensmitteln, nur 28,5 % jodiertes Speisesalz verwendet (24). Außerdem wird die Bevölkerung von der WHO (world health organisation) aufgefordert, sich zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen möglichst salzarm zu ernähren (25, 26). Gemäß den Empfehlungen der WHO herrscht in Deutschland aktuell ein milder Jodmangel mit einer Jodversorgung auf einem relativ niedrigen Niveau (27). In der Studie zur Bewertung der Jodversorgung der deutschen Bevölkerung zeigten 30 % der 7.003 Erwachsenen eine Jodzufuhr unterhalb des mittleren geschätzten Bedarfs entsprechend ihrer Altersgruppe (20). Milder bis moderater Jodmangel wird von der Schilddrüse mit gesteigerter Aktivität versucht zu kompensieren, was häufig eine euthyreote Stoffwechsellage erhalten kann. Chronische Überaktivität führt jedoch zu einer erhöhten Prävalenz von Schilddrüsenknoten (28). In Deutschland ist nach wie vor von einem endemischen Auftreten durch Jodmangel verursachter Erkrankungen der Schilddrüse auszugehen (29).

2.2.4 Symptomatik der Schilddrüsenknoten

Schilddrüsenknoten treten fakultativ mit einer Struma auf. Von einer Struma wird gesprochen, wenn das Schilddrüsenvolumen bei Frauen 18 ml und bei Männern 25 ml übersteigt. Schilddrüsenknoten verursachen, insbesondere bei älteren Patienten, in den meisten Fällen keine Symptome (30), und fallen häufig nur zufällig auf (31, 32). Seltener bemerken die Patienten eine Schwellung, vermeiden enganliegende Kleidungsstücke oder Schmuck oder ertasten selbst eine knotige Struktur. Heutzutage sind die Phrenicus- oder Recurrensparesen, Jugularvenenthrombose oder die Horner-Trias (Miosis, Ptosis und Enophthalmus), bedingt durch Verdrängung bzw. Kompression, selten. Sollte

eine begleitende Hyperthyreose auftreten, sind Symptome wie Sinustachykardien, psychomotorische Unruhe, Gewichtsverlust trotz Heißhunger und warme feuchte Haut verdächtig (33). Die unzureichende hormonelle Versorgung macht sich insbesondere mit einem körperlichen und geistigen Leistungsabfall, Antriebsarmut, Kälteempfindlichkeit und Obstipationen bemerkbar.

2.2.5 Diagnostik von Schilddrüsenknoten

2.2.5.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Eine umfassende Anamnese ist notwendig, um Risikopatienten zu identifizieren. Diese sollte sich insbesondere auf die Familienanamnese bezüglich endokriner Neoplasien und Schilddrüsenkarzinomen bei Verwandten ersten Grades, eine vorangegangene Radiotherapie der Hals- und Nackenregion, Knochenmarkstransplantation (14) und Strahlenexposition konzentrieren. Außerdem sollte nach Symptomen einer Über- beziehungsweise Unterfunktion der Schilddrüse gefahndet werden.

In der klinischen Untersuchung kann die Einteilung einer Struma nach WHO erfolgen:

Stadium	Befund
0	Keine Struma
I	Tastbare Struma
I a	Tastbar, auch bei Reklination des Kopfes nicht sichtbar
I b	Tastbar und bei Reklination des Kopfes sichtbar
II	In Neutralposition sichtbar
III	Lokale Komplikationen aufgrund der Größe

Bei tastbaren Schilddrüsenknoten sollten Lage, Größe, Konsistenz und Verschieblichkeit zum umliegenden Gewebe beurteilt werden.

2.2.5.2 Labordiagnostik

Aufgrund der häufig asymptomatischen Erkrankung fallen oft in Routinelaboruntersuchungen auffällige TSH-Werte auf und führen zur weiteren Diagnostik. Zunächst sollte das TSH bestimmt werden, fällt dieses pathologisch auf, werden ebenfalls T3 und T4 untersucht. Bei einer euthyreoten Struma liegen T3, T4 und TSH im Normbereich. Zum Ausschluss immunogener Schilddrüsenautonomien werden bei erniedrigtem TSH zusätzlich TSH-Rezeptorantikörper (TRAK), bei erhöhtem TSH Thyreoperoxidase (TPO)- und Thyreoglobulin (Tg)-Antikörper bestimmt.

2.2.5.3 Sonographie

Die Sonographie stellt ein wegweisendes diagnostisches Mittel in der Beurteilung und dem weiteren Management von Schilddrüsenknoten dar. Es werden hierdurch fünffach mehr Knoten als bei der Palpation diagnostiziert

(34). Eine Sonographie der Schilddrüse und der zervikalen Lymphknoten ist essentiell, um die Morphologie und Durchblutung der Schilddrüse objektivieren zu können. Unter optimalen Konditionen können mit Hilfe der Sonographie die Hälfte der Schilddrüsenknoten als benigne eingestuft werden und lediglich 3 % (35) suspekter Schilddrüsenknoten werden übersehen. Die American Thyroid Association (ATA) (36) und andere Gesellschaften wie American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, Associazione Medici Endocrinologi (ACE/ACE/AME) (37) haben die Knoten anhand des sonographischen Erscheinungsbildes und der Knotengröße, mit leicht unterschiedlichen Charakteristika und Grenzwerten, in hohes, mittleres und niedriges Entartungsrisiko eingestuft und danach die Notwendigkeit einer FNA eingeschätzt. Sowohl die European Thyroid Association als auch das American College of Radiology (ACR) (38) ordnen die Ultraschallbefunde den fünf sogenannten EU-TIRADS bzw. ACR TIRADS Kategorien zu (Europaen bzw. American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System), wobei auch hier die sonographischen Malignitätskriterien Verwendung finden (39). Sonographische Kriterien für maligne Schilddrüsenraumforderungen sind Mikrokalzifikationen, solide echoarme Knoten, Hypervaskularisation, eine unscharfe Berandung sowie ein längerer als breiter Knoten in der transversalen Ebene (40). Die Tabelle 1 in den Anlagen nach Haugen et al. (36) zeigt die Einteilung von sonographischen Kriterien, deren Malignitätsrisiko und die Indikation zur FNA unter Einbezug der Knotengröße. Die Sensitivität der Ultraschallkriterien steigt, je mehr von ihnen vorliegen. Schilddrüsenknoten können sich auch mit zystischen Anteilen oder vollständig liquide präsentieren. Im letzteren Fall ist das Malignitätsrisiko vernachlässigbar ($< 1\%$) (36). Die Punktion und Aspiration hingegen ist klinisch indiziert bei Symptomatik durch Kompression und kann mit oder ohne Ethanolinjektion zum Verschluss erfolgen. Für Schilddrüsenknoten mit zystischen Anteilen und fehlenden anderen sonographischen Malignitätskriterien gilt ein Malignitätsrisiko von $< 3\%$ (36) (Tabelle 1).

2.2.5.4 Szintigraphie und 18FDG-PET

Die Schilddrüsenszintigraphie dient zur Objektivierung der Schilddrüsenfunktion und kann autonome Areale detektieren. In der Diagnostik von Schilddrüsenknoten spielt sie jedoch eine untergeordnete Rolle. Liegt bei einem Patienten mit Schilddrüsenknoten ein erniedrigter TSH-Wert vor, empfehlen die ATA Leitlinien (36) eine Schilddrüsenszintigraphie. Bei normwertigem oder erhöhtem TSH wird die Durchführung einer Szintigraphie nicht empfohlen. Die einzige weitere Indikation zur Szintigraphie in Bezug auf Schilddrüsenknoten liegt laut den ATA Leitlinien bei einer Struma multinodosa zur Detektion von warmen und kalten Knoten über 1 cm vor. In den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (41) finden sich folgende Indikationen:

- Tastbare und/ oder sonographisch abgrenzbare Herdbefunde (Knoten \geq 1cm);
- Verdacht auf fokale oder diffuse Autonomie bei manifester oder latenter Hyperthyreose;
- diagnostisch unklare Fälle;
- zur Dokumentation des Therapieerfolges nach definitiver Therapie (postoperativ, Radiojodtherapie einer Autonomie) und
- gegebenenfalls im Verlauf unbehandelter fokaler Autonomien

Weitere dezidierte Indikationen für eine Schilddrüsenszintigraphie mit ^{123}Jod sind hier: ektop gelegenes Schilddrüsengewebe wie retrosternale Struma oder Zungengrundstruma, konnatale Hypothyreose und Organifizierungsdefekte (Perchlorat-Test).

Es wird vorzugsweise ^{123}Jod oder $^{99\text{m}}\text{Technetium}$ intravenös verabreicht, welches aktiv in die Schilddrüse aufgenommen wird.

Die Knoten werden je nach Traceruptake in heiße, somit autonome, warme, in ihrer hormonellen Aktivität dem umliegenden Gewebe nahezu gleichende, oder kalte, mit geringer oder ausbleibender Anreicherung, unterteilt. Im Falle von heißen Knoten, ist nicht von einem erhöhten Malignitätsrisiko auszugehen, warme euthyreote Knoten hingegen sind mittels Suppressionsszintigraphie zu spezifizieren. Kalte Knoten bringen ein deutlich erhöhtes Entartungsrisiko mit sich (8-31 %) (15), weswegen in diesen Fällen eine FNA durchgeführt werden sollte. Gerade bei einer Struma multinodosa kann die Szintigraphie eine Hilfestellung zur Detektion des nichtautonomen Areals geben (42).

Schilddrüsenknoten zeigten in 3 - 8 % der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Szintigraphien ein falsch-positives Uptake (15).

Die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie ($^{99\text{m}}\text{Technetium}$ und Methoxy-isobutyl-isonitril-Liganden) wird von einigen Autoren (43) bei kalten und wiederholt nichtdiagnostischen FNAs ebenfalls als diagnostisches Mittel zur Differenzierung von benignen und malignen Raumforderungen der Schilddrüse angegeben. Es wird eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 88 % für Malignität angegeben. In den ATA Leitlinien findet sie jedoch keine Erwähnung.

Die ^{18}F FDG-PET (Fluorodeoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie) wird nicht zur Routinediagnostik von neudiagnostizierten Schilddrüsenknoten empfohlen. Fällt hier oder in einer anderen Bildgebung inzidentell ein pathologischer Schilddrüsenbefund auf, sollte eine FNA nur durchgeführt werden, wenn gleichzeitig sonographische Malignitätskriterien vorliegen. Zeigt die ^{18}F FDG-PET ein diffus gesteigertes Uptake mit klinisch zusätzlichen Hinweisen auf eine Thyreoiditis, ist keine FNA zu empfehlen. Ist ein fokales erhöhtes Uptake nachzuweisen und sonographisch ein Knoten von über 1 cm darstellbar, sollte eine FNA erfolgen. Auch kann eine ^{18}F FDG-PET nach nicht eindeutigem FNA-Ergebnis durchgeführt werden, da es nur wenig falsch-negative Ergebnisse zeigt (44).

2.2.5.5 Die molekulargenetische Testung

Die Pathogenese vieler Schilddrüsenkarzinome beruht auf einer Dysregulation des *mitogen-activated protein* (MAP)-Kinase-Signalweges und des Phosphatidylinositol-3-Kinase/Serin/Threonin-Kinase (PI3K)/AKT-Signalweges. Viele verschiedene Genmutationen nehmen Einfluss auf die Tumorentstehung und das Tumorwachstum (45). Eine molekulargenetische Testung der FNA kann laut internationalen Leitlinien bei nicht eindeutigen zytologischen Ergebnissen zusätzlich durchgeführt werden, der Patient sollte hier über die Vorteile und Limitationen aufgeklärt werden (36, 46). Die genetische Testung dient als ein diagnostisches, prognostisches oder prädiktives Mittel. Sie kann in den zytologisch intermediären Kategorien (III) AUS/FLUS, (IV) FN/SFN, (V) SFM oder (I) nicht diagnostisch, verwendet werden. Es gibt zwei diagnostische Ansätze: die Rule-in Methode und die Rule-out Methode. Die Rule-in Methode versucht das Vorliegen eines Karzinoms mit einem positivem Mutationsnachweis zu beweisen. Die Rule-out Methode verfolgt den Malignitätsausschluss (47). In der molekularen Diagnostik fehlt es bisher an Langzeitbeobachtungen, weswegen sie keine evidenzbasierte Diagnostik oder das klinische Beurteilungsvermögen ersetzen kann.

2.2.6 Die Feinnadelaspirationszytologie (FNA)

2.2.6.1 Indikation

Die FNA ist neben der TSH-Bestimmung und der Sonographie das zentrale Verfahren zur Diagnostik von Schilddrüsenknoten. Durch die FNA können ca. 50 % der Thyreoidektomien vermieden (48) beziehungsweise die Rate an malignen Histologien nach Operation verdoppelt werden (15). Eine Indikation zur FNA ist gegeben bei Schilddrüsenknoten mit einem maximalen Durchmesser von $\geq 1,0$ cm und mindestens intermediär suspekten sonographischem Befund oder bei Knoten $\geq 1,5$ cm Durchmesser und wenig suspektem Sonographie-Ergebnis (36) (Tabelle 1). Bei inzidentellem suspektem Befund in einer Bildgebung wie der Computertomographie, Magnetresonanztomographie oder Szintigraphie und sonographisch malignitätsverdächtigem Knoten $> 1,0$ cm steht ebenfalls eine Indikation zur FNA. Knoten $< 1,0$ cm sollten nur biopsiert werden, wenn ein sonographisch suspekter Befund vorliegt, bei Knoten $< 0,5$ cm ist eine Überwachung ausreichend.

Für blande Zysten der Schilddrüse ist eine FNA nur empfohlen zur Symptomlinderung bei Kompression, die Zystenflüssigkeit sollte zytologisch untersucht werden (36).

2.2.6.2 Durchführung

Die Aspirationszytologie sollte vorzugsweise ultraschallgestützt durchgeführt werden und nicht nur der Palpation folgen, um nichtdiagnostische (3,5 % ultraschallgestützt vs. 8,7 % durch Palpation) oder falsch-negative Ergebnisse (1 vs. 2,3 %) zu minimieren (49).

Die Punktion sollte nach entsprechender Aufklärung der Patienten unter sterilen Bedingungen erfolgen und gegebenenfalls unter Lokalanästhesie. Es kann mit der Aspirationstechnik gearbeitet werden. Das Material wird hierbei - sonographisch gestützt - mit einer Kanüle (21 – 27 Gauge) sowie mit Hilfe eines durch Unterdruck erzeugten Sogs gewonnen (42). Eine andere Variante ist die Nichtaspirationstechnik mittels Kapillarwirkung, welche insbesondere bei hypervaskularisierten Knoten verwendet wird. Es werden in beiden Fällen die suspekten Knoten mit der Nadel durchgefächert und im Anschluss das gewonnene Material auf einem Objektträger ausgestrichen und luftgetrocknet.

2.2.6.3 Komplikationen der FNA

Der Vorteil einer FNA ist die vergleichsweise geringe Invasivität und die niedrige Komplikationsrate. In der Literatur sind nur wenige Berichte über Komplikationen zu finden. Hiernach gehen 2,2 % der FNA einher mit Minor komplikationen, wie einem lokalen Hämatom oder einer postpunktionellen, vasovagalen Synkope. Von Major komplikationen im Sinne einer Rekurrensparese, überwachungspflichtiger Blutung oder eines Aneurysmas ist in 0,09 % der Punktionen auszugehen (50). Von Notfall-Zervikotomien aufgrund von Trachea komprimierenden Blutungen wird lediglich vereinzelt berichtet (51-55). Als weitere, seltene Komplikation gelten Stichkanalmetastasen (0,14%) (56). Relative Kontraindikationen bestehen bei unkooperativen Patienten oder Patienten mit Gerinnungsstörungen (57).

2.2.6.4 Zytologische Klassifikation

Um die notwendige Objektivierbarkeit der zytologischen Befunde zu gewährleisten, und somit die Kommunikation zwischen Endokrinologen, Zytologen, Pathologen, Operateuren und Radiologen zu erleichtern, wurde die Bethesda-Klassifikation The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC) eingeführt (36). In Europa existieren zusätzlich The Italian Consensus by the Italian Society for Anatomic Pathology and Cytology jointly with the Italian Division of the International Academy of Pathology (SIAPEC-IAP) and the Royal College of Pathologist.

Die Bethesda-Klassifikation unterteilt sich in die sechs folgend beschriebenen Kategorien übersetzt nach Cibas et al. 2009 (58):

I. Nicht diagnostisch oder unzufriedenstellend

Nur Zystenflüssigkeit, zellfreie Probe,
Andere (Blut, klumpige Artefakte, etc.)

II. Benigne

Bild eines benignen follikulären Knotens (einschließlich adenomatoider Knoten, Kolloidknoten, etc.), vereinbar mit einer lymphozytären (Hashimoto-) Thyreoiditis mit vorliegendem klinischem Korrelat, granulomatöse (subakute) Thyreoiditis, und andere

III. Atypien unklarer Signifikanz oder follikuläre Läsion unklarer Signifikanz (AUS/FLUS)

Zellbilder (follikulär, lymphozytär und andere) mit einer Atypie im Aufbau und/oder im Kern, die weder einer anderen Verdachtsgruppe, noch der benignen Gruppe zugeordnet werden können (59)

IV. Follikuläre Neoplasie oder Verdacht auf follikuläre Neoplasie (FN/SFN)
Vorkommen vom Hürthlezzell-Typ (Onkozytom) ist anzugeben

V. Verdacht auf Malignität (SFM)

Verdacht eines papillären, medullären Karzinoms, Verdacht auf Metastase, Verdacht auf ein Lymphom,

VI. Maligne

Papilläres, medulläres, wenig differenziertes Schilddrüsenkarzinom, undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom, Plattenepithelkarzinom, gemischtzelliges Karzinom, Metastase, Non-Hodgkin Lymphom, und andere

2.2.7 Therapeutisches Management

Ziel der FNA ist es, das Malignitätsrisiko von Schilddrüsenknoten einzuschätzen sowie die adäquate Nachsorge bis hin zur Operationsindikation zu gewährleisten. Die TBSRTC stuft FNAs der Kategorie (I) nicht diagnostisch/unzufriedenstellend mit einem Malignitätsrisiko von 1–4 % ein (Tabelle 2). In der Metaanalyse von 25.445 FNAs von Bongiovanni et al. hat die zytohistologische Korrelation eine Malignität von 16,8 % für nicht diagnostisch/unzufriedenstellende FNAs ergeben (60). Im Falle einer nicht diagnostischen FNA sollte eine FNA wiederholt werden. Die Re-Punktion halbiert die Anzahl an nicht diagnostischen Zytologien (61). Treten wiederholt nicht diagnostische Punktionen auf und liegen gleichzeitig malignitätssuspekte Ultraschallkriterien sowie ein Größenwachstum um 20 % oder klinische Risikofaktoren vor, sollte eine Operation in Erwägung gezogen werden. In der Kategorie (II) benigne wurden lediglich 0 – 3 % (Tabelle 2) falsch negativ eingestuft, es wird ein Follow-Up mittels klinischer Untersuchung einschließlich eines Ultraschalls empfohlen. Das Follow-Up sollte bei hochsuspektem

Ultraschallbefund nach 12 Monaten, bei weniger suspektem Sonografie-Befund nach 24 Monaten erfolgen. Lassen sich eine Größenprogredienz oder neue sonographisch suspekte Befunde feststellen, ist eine erneute Punktion angeraten. Hinsichtlich (III) Atypien unklarer Signifikanz/follikuläre Läsion unklarer Signifikanz (AUS/ FLUS) ist eine definitive Aussage zur Malignität nur eingeschränkt möglich, es besteht eine große Interobserver-Variabilität und wenige Patienten in dieser Kategorie erhalten eine Operation, die Malignitätsrate wird zwischen 5 und 15 % geschätzt (36, 58) (Tabelle 2). Die erwähnte Metaanalyse von Bongiovanni et al. zeigte eine Malignitätsrate von 15,9 % (60). Es kann, nach Rücksprache mit dem Patienten, eine erneute Punktion erfolgen, lediglich 20 % fielen hier wiederholt in die Kategorie (III) (62). Ansonsten kann eine molekulare Testung als weiteres diagnostisches Mittel bei Unsicherheiten eingesetzt werden. Sollten weder eine zweite Punktion noch eine molekulare Testung durchgeführt worden sein beziehungsweise waren diese nicht aussagekräftig, ist in Anbetracht aller Risikofaktoren gemeinsam mit dem Patienten zu entscheiden, ob ein Follow-Up oder eine Operation durchgeführt werden soll (36).

Im Falle einer (IV) follikulären Neoplasie oder des Verdachts auf eine follikuläre Neoplasie (FN/SFN) sind 15 – 30 % der Knoten maligne (36) (Tabelle 2). Bei solitärem Knoten kann die Lobektomie erfolgen, liegen jedoch vermehrt Risikofaktoren, ein bilateraler Befall oder ein großer Befund (> 4,0 cm) vor, ist eine Thyreoidektomie anzustreben. Es ist zytologisch nicht möglich, ein follikuläres Karzinom mit Sicherheit zu diagnostizieren. Die zytologischen Diagnosen (V) Verdacht auf Malignität und (VI) Maligne sind klare Indikationen für eine operative Sanierung. Ein Algorithmus für die Diagnostik von Patienten mit Schilddrüsenknoten nach ATA (36) ist der Abbildung 1 in den Anlagen zu entnehmen.

2.3 Die Ableitung der Rationale

Schilddrüsenknoten kommen mit einer hohen Prävalenz in Deutschland vor, jedoch mit einer niedrigen Malignitätsrate (1). Feinnadelaspirationen (FNA) sind laut internationalen Leitlinien ein wegweisendes diagnostisches Mittel in der Risikostratifizierung von Schilddrüsenknoten (36). Die letzte umfangreiche Datenerhebung aus Deutschland zu FNA-Ergebnissen wurde 1978 publiziert (63). Überwiegend stammen die bisher erhobenen Studiendaten aus tertiären Zentren (64). Im Alltag wird jedoch ein Großteil der FNAs ambulant durchgeführt (4). Es müssen somit das Patientenkollektiv in der ambulanten Versorgung und dort auftretende Malignitätsraten betrachtet werden. Die vorliegende Studie liefert fehlende aktuelle Malignitätsraten von Schilddrüsenknoten in Deutschland aus der Primärversorgung und stellt die Fragen, inwieweit evidenzbasierte Maßnahmen zur Risikostratifizierung von Schilddrüsenknoten in der ambulanten Versorgung möglich sind und ob sie Anwendung finden.

Wir untersuchten retrospektiv 8.380 FNAs der Schilddrüse aus der Primärversorgung, welche innerhalb von zwei Jahren von einer Zytologin evaluiert wurden. Wir berichten folgend über die objektivierten zytologischen Verteilungen von Schilddrüsenknoten, ihre Malignitätsraten sowie das ambulante diagnostische Vorgehen.

3 Publikationsmanuskript

THYROID
Volume 27, Number 11, 2017
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2017.0167

Low Malignancy Rates in Fine-Needle Aspiration Cytologies in a Primary Care Setting in Germany

Markus Eszlinger,^{1,*} Maha Ullmann,^{2,*} Ilka Ruschenburg,³ Katharina Böhme,² Fabian Görke,² Christiane Franzius,⁴ Sabine Adam,⁵ Thomas Molwitz,⁶ Christian Landvogt,⁷ Bassam Amro,⁸ Anja Hach,⁹ Berit Feldmann,¹⁰ Dieter Graf,¹¹ Antje Wefer,¹² Rainer Niemann,¹³ Catharina Bullmann,¹⁴ Günther Klauschenke,¹⁵ Reinhard Santen,¹⁶ Gregor Tönshoff,¹⁷ Velimir Ivancevic,¹⁸ Andreas Kögler,¹⁸ Eberhard Bell,¹⁹ Bernd Lorenz,²⁰ Gerald Kluge,²¹ Christoph Hartenstein,²² and Ralf Paschke^{1,23}

Background: Reported results for thyroid nodule fine-needle aspiration (FNA) cytology mainly originate from tertiary centers. However, thyroid nodule FNA cytology is mainly performed in primary care settings for which the distribution of FNA Bethesda categories and their respective malignancy rates are largely unknown. Therefore, this study investigated FNA cytology malignancy rates of a large primary care setting to determine to what extent current evidence-based strategies for the malignancy risk stratification of thyroid nodules are applied and applicable in such primary care settings.

Methods: In a primary care setting, 9460 FNAs of thyroid nodules were retrospectively analyzed from 8380 patients evaluated by one cytologist (I.R.) during a period of two years. The 8380 FNA cytologies were performed by 64 physicians in different private practices throughout Germany in primary care settings.

Results: The cytopathologic results were classified according to the Bethesda System as non-diagnostic in 19%, cyst/cystic nodule in 21%, benign (including thyroiditis) in 48%, atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance (AUS/FLUS) in 6%, follicular neoplasms/suspicious for follicular neoplasm (FN/SFN) in 4%, suspicious for malignancy (SFM) in 1%, and malignant in 1%. The proportion of patients proceeding to surgery or with a follow-up of at least one year and the observed risks of malignancy were 22%/8% for AUS/FLUS, 69%/17% for FN/SFN, 78%/86% for SFM, and 71%/98% for malignant. For 112 cytologically suspicious and malignant FNAs, there were 102 true positives and 10 false positives, considering histology as gold standard.

Conclusion: At variance with other data mostly originating from tertiary centers, these data demonstrate low percentages for malignant, SFM, FN/SFN, and AUS/FLUS, and high percentages for cysts/cystic nodules in this

¹Departments of Oncology, Pathology and Laboratory Medicine, Biochemistry and Molecular Biology, and Arnie Charbonneau Cancer Institute; ²³Division of Endocrinology, Department of Medicine; Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Canada.

²Divisions of Endocrinology and Nephrology, Department of Internal Medicine, Neurology, and Dermatology, University of Leipzig, Leipzig, Germany.

³MVZ wagnerstibbe für Gynäkologie, Reproduktionsmedizin, Zytologie, Pathologie, und Innere Medizin GmbH, Einbeck, Germany.

⁴Zentrum für Nuklearmedizin und PET/CT, Bremen, Germany.

⁵Radiologie Hoheluft, Hamburg, Germany.

⁶Klinik Dr. Hancken, Stade, Germany.

⁷Praxis für Nuklearmedizin, PET-CT Zentrum, Wiesbaden, Germany.

⁸Praxis für Nuklearmedizin, Oldenburg, Germany.

⁹Institut für Radiologie und Nuklearmedizin, Bremerhaven, Germany.

¹⁰Endokrinologie und Diabetologie im Zentrum, Stuttgart, Germany.

¹¹Praxisgemeinschaft Auf dem Meere, Lüneburg, Germany.

¹²Radiologie und Nuklearmedizin in der Gortorpsstraße, Oldenburg, Germany.

¹³Radiologie Oldenburg, Praxis Stehen und Partner GbR, Oldenburg, Germany.

¹⁴Amedes MVZ Hamburg, Germany.

¹⁵Nuklearmedizinische Praxis Dr.med.Klauschenke, Cloppenburg, Germany.

¹⁶Endokrinologische Gemeinschaftspraxis, Zentrum für Hormon- und Stoffwechselstörungen, Frankfurt/Main, Germany.

¹⁷Röntgenpraxis Georgstraße, Hannover, Germany.

¹⁸Radiologisch-Nuklearmedizinische Gemeinschaftspraxis, Celle, Germany.

¹⁹MVZ Westerwald GmbH, Dernbach, Germany.

²⁰Schilddrüsen- und Hormon-Praxis, Gera, Germany.

²¹Diagnostisches Zentrum Göttingen, Gemeinschaftspraxis für Radiologie und Nuklearmedizin, Göttingen, Germany.

²²Schilddrüse Stuttgart, Fachärzte für Innere Medizin und Nuklearmedizinische Schilddrüsendiagnostik, Stuttgart, Germany.

*These authors contributed equally to this work.

primary care setting in Germany. The risks of malignancy for malignant, SFM, AUS/FLUS, and FN/SFN FNA cytologies are according to Bethesda recommendations.

Keywords: thyroid, nodule, cancer, fine-needle aspiration, cytology, malignancy rates

Introduction

THYROID NODULES ARE FREQUENT clinical findings. The reported prevalence varies, depending on the screening method and the evaluated population. A population-based ultrasound study from a formerly iodine-deficient region reported a prevalence of 20% (1). However, the incidence of thyroid cancer is low. Therefore, patients with thyroid nodules require evidence-based strategies for the differential diagnosis and risk stratification for malignancy. All guidelines (2,3) recommend that after initial stratification for malignancy risk by history, clinical assessment, and thyrotropin determination, high-resolution ultrasonography and fine-needle aspiration (FNA) should be used to distinguish malignant and benign thyroid nodules. However, specific local strategies are critically dependent on local interdisciplinary processes and interactions, FNA and ultrasound malignancy rates, and experience. Under optimal conditions, 50% of nodules can be classified as benign by thyroid ultrasound (4), and 60–80% of nodules can be classified as benign by FNA (2,3).

Most recent studies evaluating the diagnostic performance of FNA originate from tertiary centers in the United States and report FNA malignancy rates of 8% (5). However, European studies, mostly also from tertiary centers, have reported lower FNA malignancy rates. European FNA cytology studies reported malignancy in 2.9% of 18,359 FNA cytologies (6), 1.8% of 1238 FNA cytologies (7), 2.5% for 2071 nodules clinically selected for increased malignancy risk (8), and 2.0% of 3782 FNA cytologies (9).

Furthermore, studies from Europe reported that the majority of thyroid cancers are not detected by FNA (10). FNA was only used in 21% of patients undergoing diagnostic surgery for a single thyroid nodule in Germany (11), and low preoperative FNA rates were also reported in Belgium (12) and France (13). Moreover, in a setting of a training hospital with 33 cytologists and 49 endocrinologists with varying degrees of experience, FNA was reported as non-diagnostic in 50% (8). In Germany, investigations of thyroid nodule FNA outcomes for larger FNA numbers date back to 1978 (14). In Germany, cytology is mainly performed in non-university settings, and the working group for cytopathology of the German Society of Pathology was recently closed (15).

This leads to several questions such as to what extent are current evidence-based strategies for the malignancy risk stratification of thyroid nodules applied in many European settings? Are they applicable in such settings? What are the outcomes of these practice patterns? This study aimed to answer these questions by investigating the outcome of FNA cytology in Germany by evaluating 9460 consecutive FNAs performed during a two-year period in 38 private practices by 64 physicians in a general care setting in Germany. All FNAs were evaluated by one cytologist.

Patients and Methods

From June 2012 to June 2014, 9584 consecutive FNAs (Fig. 1) of thyroid nodules from 9489 patients were received

by the cytology laboratory MVZ Wagnerstibbe in Einbeck (Germany) and were evaluated by one cytologist (I.R.) according to The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC) (16). Of these, 95 FNAs with previous thyroid surgery and 29 FNAs derived from ectopic thyroid tissue or lymph nodes were excluded, resulting in 9460 FNAs. These 9460 FNAs included 408 FNAs of 382 patients with more than one nodule (in these cases, the most malignant nodule was considered), and 672 FNAs of 603 patients who had more than one FNA during the two-year observation period (Fig. 1). Among the 9460 FNAs, there were 1161 malignant, suspicious for malignancy (SFM), atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance (AUS/FLUS), and follicular neoplasms/suspicious for follicular neoplasm (FN/SFN) FNAs. A further breakdown is given in Figure 1. Recently, data were reported for molecular FNA diagnostics of 564 AUS/FLUS, FN/SFN, SFM, and malignant routine air-dried FNA smears with 322 patients with histology and 33 patients with a follow-up of at least one year (17). These FNAs with additional molecular diagnostics form a subset of the 1161 FNAs with AUS/FLUS, FN/SFN, SFM, and malignant cytology analyzed in this study, of whom 477 patients underwent surgery and 95 patients had a follow-up of at least one year.

For the evaluation of the ultrasound reports, all 408 FNAs of patients with more than one nodule were excluded, and for patients with repeated FNAs, only the first FNA was analyzed, thus resulting in 8380 patients analyzed for ultrasound reports. The FNAs were mostly performed with ultrasound guidance by 64 physicians in 38 different private practices throughout Germany. The median age of the patients was 52 years (range 7–96 years). Data for the molecular FNA diagnostics results for a subset of 564 AUS/FLUS, FN/SFN, SFM, and malignant routine air-dried FNA smears were previously reported (17).

Among the 8380 first FNAs of single thyroid nodules (Fig. 2), there were: 1583 non-diagnostic, 1719 cyst/cystic nodule, 4058 benign (including thyroiditis), 555 AUS/FLUS, 324 FN/SFN, 81 SFM (including suspicious for papillary thyroid carcinoma [PTC], medullary thyroid carcinoma [MTC], and lymphoma), and 60 malignant (including PTC, MTC, anaplastic thyroid carcinoma, poorly differentiated carcinoma, metastasis of non-thyroidal cancer, and lymphoma).

Availability of clinical data from the cytology submission forms for this retrospective study was dependent on their documentation by the physician performing the FNA. Clinical data given on the cytology submission forms were evaluated in a standardized way for the ultrasound criteria hypoechoicogenicity, blurred margins, hypervascularization, microcalcifications, solid, nodule size (Fisher's exact test was used to evaluate statistical significance; $p < 0.05$ was considered as significant). Tc-scintigraphy data for decreased uptake (cold) were available on 3857 nodules, and MIBI-scintigraphy data for increased uptake were available for 217 cytology submission forms.

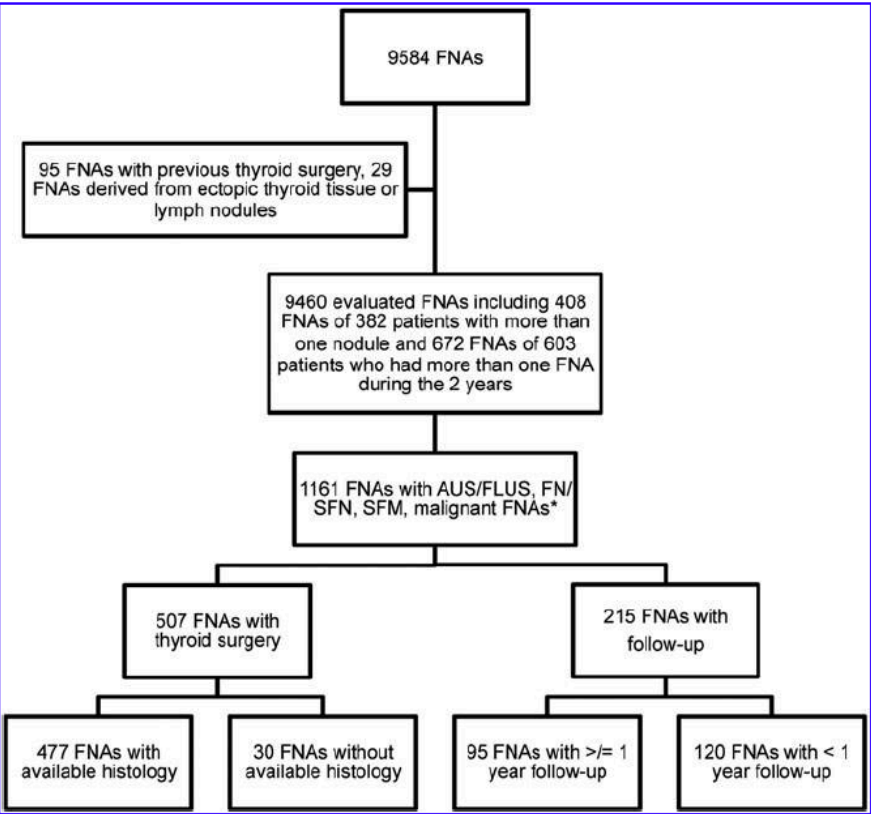


FIG. 1. A total of 9584 consecutive fine-needle aspiration (FNA) cytologies were evaluated. Exclusion of 95 patients with 95 FNAs with previous thyroid surgery and 29 FNAs of 29 patients derived from ectopic thyroid tissue or lymph nodes led to 9460 FNAs. These 9460 FNAs included 408 FNAs of 382 patients with more than one nodule (in these cases the most malignant nodule was considered) and 672 FNAs of 603 patients who had more than one FNA during the two-year observation period (in these cases only the first FNA was analyzed). There were 1161 atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance (AUS/FLUS), follicular neoplasms/suspicious for follicular neoplasm (FN/SFN), suspicious for malignancy (SFM), and malignant FNAs. Histology or follow-up of at least a year could be obtained for 572/1161 FNAs. *For distribution of non-diagnostic, cyst, cystic nodules, and benign FNA results, see Figure 2.

Clinical information regarding nodule size was given on 528 cytology submission forms. The largest diameter given and only those in millimeters or centimeters were evaluated. For all patients who underwent the 9460 FNAs with a diagnosis of AUS/FLUS or FN/SFN, SFM, or malignant who underwent surgery, the FNA-performing physicians were asked for the histology reports or the follow-up results to determine the malignancy rates of the AUS/FLUS, FN/SFN, SFM, and malignant cytology categories. As not all the FNA-performing physicians had the histologic results available, 38 pathologists were also asked for histologic results. Clinical

recommendation for surgery or follow-up were made based on cytological, molecular (if available), and clinical data. Histologic results could be analyzed for 477 (94%) of 507 operated patients. For 95 (44%) of 215 patients undergoing follow-up without surgery, data on follow-up of at least one year could be obtained. A benign follow-up was defined by a cervical ultrasound with a non-suspicious impression after one year and/or a benign repeat FNA. Ethics consent for the retrospective evaluation was obtained from the ethics board of the University of Leipzig.

Statistical analysis

Statistical calculations were based on the following definitions:

$$\text{sensitivity} = \frac{\text{true positives}}{\text{true positives} + \text{false negatives}}$$

$$\text{specificity} = \frac{\text{true negatives}}{\text{true negatives} + \text{false positives}}$$

$$\text{PPV} = \frac{\text{true positives}}{\text{true positives} + \text{false positives}}$$

$$\text{NPV} = \frac{\text{true negatives}}{\text{true negatives} + \text{false negatives}}$$

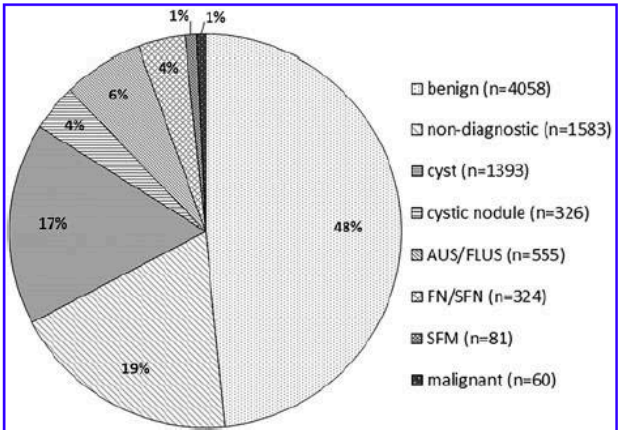


FIG. 2. Cytological diagnoses for 8380 first FNAs of single thyroid nodules (n, %).

$$\text{risk of malignancy} = \frac{\text{malignancies detected by thyroidectomy}}{\text{thyroidectomies} + \text{clinically benign follow up } [\geq 1 \text{ yr}]}$$

Tc-scintigraphy versus cytology: true positives=cold nodules and SFM or malignant cytology; true negatives=warm or isocaptant nodules and benign cytology; false positives=cold nodules and benign cytology; false negatives=warm or isocaptant nodules and SFM or malignant cytology.

MiBi versus cytology: true positives=nodules with increased uptake and SFM or malignant cytology; true negatives=no uptake or isocaptant nodules and benign cytology; false positives=nodules with increased uptake and benign cytology; false negatives=no uptake or isocaptant nodules and SFM or malignant cytology.

Cytology versus histology: true positives=cytology either SFM or malignant and histology malignant; true negatives=benign cytology and benign histology; false positives=SFM or malignant cytology and benign histology; false negatives=cytology benign and histology malignant.

Results

The distribution of the cytological diagnoses for the 8380 FNAs is summarized in Figure 2. Cytological signs of thyroiditis were noted for 119/4058 benign samples. For 1158 (83%) of the 1393 cytological cyst diagnoses and 280 (86%) of the 326 cytologically cystic nodules, there was documented equivalent clinical evidence on the cytology submission form.

Histology in comparison to cytology

Histology reports or data for follow-up could be obtained from the patient files of the treating physician or from the respective pathologist for 477 patients who underwent surgery and 95 patients with a follow-up of at least one year: 129 and 74 of 639 AUS/FLUS, 236 and 21 of 366 FN/SFN, 65 and 0 of 89 SFM, and 47 and 0 of 67 malignant cytology results, respectively. Based on these histological and follow-up data, the observed risks of malignancy were calculated as 8% in AUS/FLUS, 18% in FN/SFN, 86% in SFM, and 98% in the malignant category (Table 1). For 112 cytologically suspicious ($n=65$) and malignant ($n=47$) FNAs with available histology result, there were 102 true positives (56 SFM, 46

malignant) and 10 (9 SFM, 1 malignant) false positives, considering histology as the gold standard. In a previous study by Eszlinger *et al.* (17), the risks of malignancy were calculated for a subset of 322 patients with histology and 33 patients with follow-up of at least one year (195 AUS/FLUS, 278 FN/SFN, 55 SFM/SUS, 36 MAL) who underwent molecular FNA diagnostics.

Ultrasound in comparison to histology

Overall, at least one ultrasound criterion was available from the cytology submission forms for 4507/9460 FNAs. For 188/477 nodules with histology, thyroid ultrasound data were available from the cytology submission forms. While a statistically significant association of blurred margins with malignant tumors could be shown ($p<0.002$), no associations could be shown for microcalcifications, solid nodules, hypervascularization, and hypoechoogenicity (Table 2). However, the numbers with data for the different ultrasound malignancy criteria were small.

Size in comparison to cytology

For 528/3987 evaluated cytology submission forms from 8380 patients, the nodule size was stated, with a median nodule size of 2.2 cm (range 0.16–10 cm). Only 18 nodules were <1 cm. For 170 (32%) of the 528 nodules, the nodule diameter was between 3 and 6 cm. The cytology results for these 170 nodules were: FNA benign 86 (50%), AUS/FLUS 20 (12%), FN/SFN 13 (8%), SFM 3 (2%), and malignant 5 (3%). The FNA cytology results for 353 (67%) nodules <3 cm were benign for 201 (57%), AUS/FLUS for 20 (6%), FN/SFN for 23 (7%), SFM for 9 (3%), and malignant for 4 (1%). According to Fisher's exact test ($p=0.40$), a nodule size >3 cm is not a predictor of malignant FNA cytology results compared to nodules <3 cm. However, the significance of this result is limited by the low number of malignant samples and the fact that the nodule size was available on only 528/3987 cytology submission forms.

Scintigraphy in comparison to cytology

Tc-scintigraphy results were given on the cytology submission form for 3857/8380 patients. Ultrasound records plus scintigraphy data were given on the cytology submission form for 2016/3857 investigated patients. Cytological results for

TABLE 1. NUMBER AND PERCENTAGE OF PATIENTS WITH AUS/FLUS, FN/SFN, SFM, AND MALIGNANT CYTOLOGY

Cytological diagnosis	Number of patients	Number (%) of patients proceeding to surgery	Number of operated patients with available histology result	Number (%) of patients with benign follow-up ≥ 1 year	% of patients with histology result or follow-up	Observed risk of malignancy, n (% [CI])
AUS/FLUS	639	142 (22)	129	74 (12)	32	16 (8 [4.9–12.4])
FN/SFN	366	249 (69)	236	21 (6)	70	46 (18 [13.7–23.0])
SFM	89	69 (78)	65	0 (0)	73	56 (86 [70.4–88.6])
Malignant	67	47 (71)	47	0 (0)	70	46 (98 [88.9–99.6])

Number and percentage of patients within the FNA categories proceeding to surgery. Number of patients within the FNA categories with histology results. Number of patients with a follow-up of at least one year. Percentage of patients with histology result or patients with FU of at least one year within the FNA categories. Observed risks of malignancy of nodules with available histology result or with a follow-up of at least one year.

AUS/FLUS, atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance; FN/SFN, follicular neoplasms/suspicious for follicular neoplasm; SFM, suspicious for malignancy; CI, confidence interval; FNA, fine-needle aspiration.

TABLE 2. PATIENTS WITH HISTOLOGY AND AVAILABLE ULTRASOUND CRITERIA IN THE CYTOLOGY SUBMISSION FORM ASSOCIATED WITH MALIGNANCY

Ultrasound	Benign	Malignant	Fisher's exact test	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Hypoechoogenicity	100/130 (77%)	48/63 (76%)	$p=1.00$	76%	23%	32%	67%
Hypervascularisation	17/18 (94%)	5/6 (83%)	$p=0.446$	83%	6%	23%	50%
Microcalcification	7/7 (100%)	17/17 (100%)	$p=1$	100%	0%	74%	0%
Blurred margins	3/16 (19%)	9/11 (82%)	$p=0.002$	82%	81%	75%	87%
Solid	18/37 (49%)	6/19 (32%)	$p=0.264$	32%	51%	25%	59%

Number of patients with respective ultrasound criteria/number of patients evaluated for respective ultrasound criteria (percentage of positives of total), p for Fisher's exact test, sensitivity, specificity, PPV and NPV.

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

3743 scintigraphically cold thyroid nodules were benign in 56% ($n=2089$), SFM in 1% ($n=40$), and malignant in 0.7% ($n=25$).

MIBI-scintigraphy results were given on the cytology submission form for 217 patients. The cytological results for 73% ($n=158$) nodules with increased uptake were benign in 32% ($n=51$), SFM in 1% ($n=1$), and malignant in 1% ($n=2$). They were benign in 60% ($n=30$), SFM in 2% ($n=1$), and malignant in 2% ($n=1$) for 23% ($n=50$) nodules without uptake, and benign in 78% ($n=7$) and malignant in 0% ($n=0$) for 4% ($n=9$) isocaptant nodules.

Based on these data, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) for a cold nodule on Tc-scintigraphy and increased uptake on MIBI scintigraphy were calculated (Table 3) for the distinction of benign and suspicious/malignant cytology results. Whereas sensitivity for Tc-scintigraphy was high (97%), specificity was very low (2%). For MIBI scintigraphy, both sensitivity and specificity were low (60% and 42%, respectively).

Non-diagnostic FNAs

A high variance was observed in the number of non-diagnostic (excluding cystic) FNAs per practice (range

10–1117) in the two years, with a median of 15 and a mean of 42. As shown in Figure 3, there is a high heterogeneity for the percentage of non-diagnostic FNAs between the practices, and there is no correlation between the number of FNAs performed and the rates of non-diagnostic FNAs per practice.

Discussion

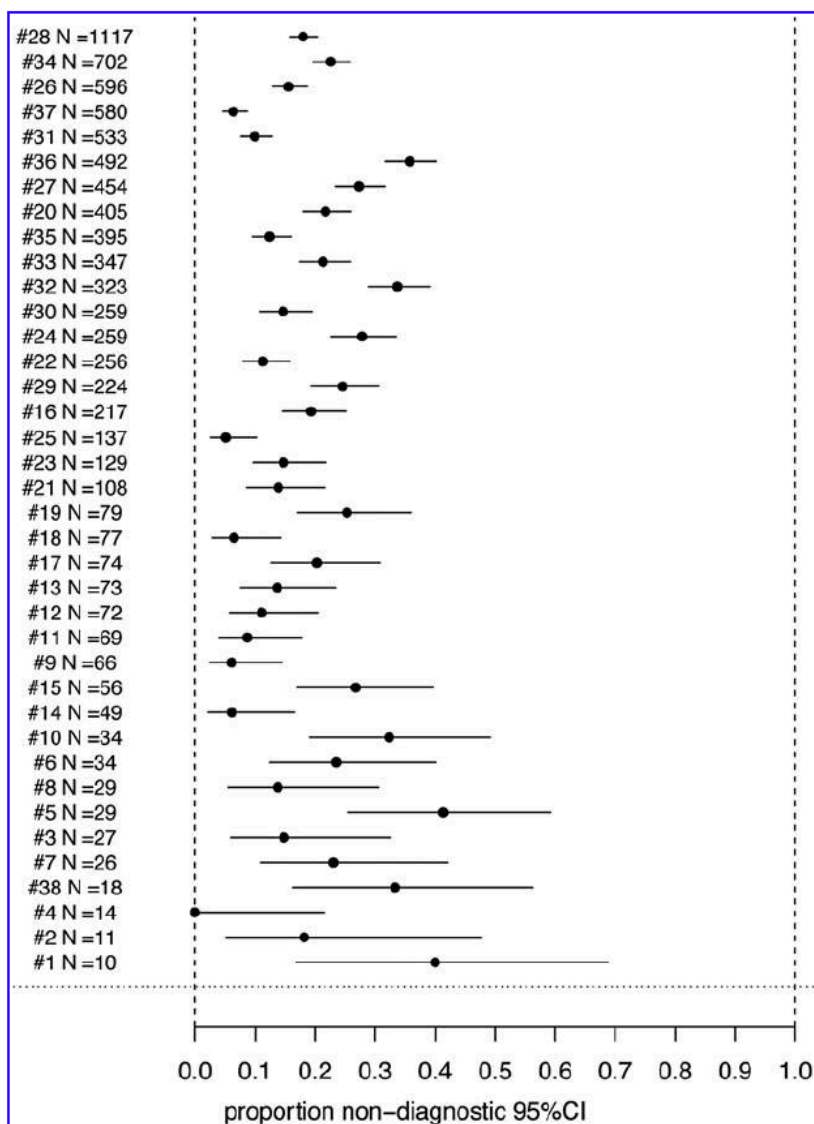
At variance with other data mostly originating from academic/tertiary centers, these data from a primary care setting in Germany demonstrate low percentages for malignant, SFM, FN/SFN, and AUS/FLUS thyroid nodule FNA cytology results (Fig. 2) for 8380 consecutive FNA cytologies. It is important to note that only 18 nodules of the 9489 patients were <1 cm. Apart from studies including different cytology classifications (5,18), this is best illustrated by comparison with the results of a meta-analysis of studies analyzing outcomes for the application of TBSRTC, which reported overall percentages of 9.6% for AUS/FLUS, 10.1% for FN/SFN, 2.7% for SFN, and 5.4% for malignant (19). The low percentages for malignant, SFM, FN/SFN, and AUS/FLUS in the present study are associated with a high percentage for cysts/cystic nodules (4%/17%) in addition to 19% non-diagnostic cytologies in this primary care setting in Germany. As cyst cytology results are part of the TBSRTC non-diagnostic category, they are included in the non-diagnostic category of 12.9% (range 1.8–23.6%) for this TBSRTC meta-analysis (19). There was documented equivalent clinical evidence for 83% of the cytological cyst diagnoses and 86% of the cytological cystic nodule diagnoses. Therefore, this high percentage of cysts/cystic nodules distinguishes these results for a primary care setting in a previously iodine-deficient region from those of previous studies mostly originating from academic/tertiary centers. This assumption is supported by the report of only 7% cysts and cystic nodules in the study by Leenhardt *et al.* (20). Interestingly, in spite of the broad variance for the percentage of the non-diagnostic rates (excluding cysts and cystic nodules) between the practices, there is no correlation between the number of FNAs performed and the non-diagnostic rates per practice in the forest plot (Fig. 3). Poor technique is not necessarily associated with how long the physician has been doing biopsies or how many they do. The high non-diagnostic rates in this study are concerning for inadequate FNA technique training and speak to a general need for nodule selection criteria training and FNA technique training, and they call for avoiding FNA cytologies in nodules with benign and very low suspicion ultrasound patterns.

TABLE 3. SENSITIVITY, SPECIFICITY, PPV, AND NPV FOR A COLD NODULE ON Tc-SCINTIGRAPHY TO DISTINGUISH A BENIGN FROM A SUSPICIOUS/MALIGNANT CYTOLOGY RESULT FOR 3857 Tc-SCINTIGRAPHY RESULTS

	Cytology malignant or SFM	
	Tc-scintigraphy: cold nodule	MIBI-scintigraphy: increased uptake
Sensitivity	97%	60%
Specificity	2%	42%
PPV	3%	6%
NPV	96%	95%

Cytological results for 3743 scintigraphically cold thyroid nodules were benign in 56% ($n=2089$), SFM in 1% ($n=40$), and malignant in 0.7% ($n=25$). Sensitivity, specificity, PPV, and NPV for 217 MIBI-scintigraphies with increased uptake to distinguish a benign from a suspicious/malignant cytology result. Cytological results for 73% ($n=158$) of the nodules with increased uptake were benign in 32% ($n=51$), SFM in 1% ($n=1$), and malignant in 1% ($n=2$). Twenty-three percent ($n=50$) of the nodules without uptake were benign in 60% ($n=30$), SFM 2% ($n=1$), and malignant in 2% ($n=1$), and 4% ($n=9$) isocaptant nodules were benign in 78% ($n=7$) and malignant in 0% ($n=0$).

FIG. 3. Forest plot showing number of FNAs per practice sorted in ascending number (x) and proportion of non-diagnostic (NDs) FNAs per practice (y) in percent with confidence intervals.



Risk of malignancy

Generally, the observed risks of malignancy (Table 1) for AUS/FLUS, FN/SFN, SFM, and malignant FNAs are in line with the Bethesda recommendations (16) of the TBSRTC meta-analysis (19). The rates of histology or follow-up for FN/SFN, SFM, and malignant FNAs are similar to the 70%, 74%, and 74%, respectively, for the same categories in the meta-analysis (19). The rates of histology or follow-up are above the pooled surgery rates of 51% and 40% for malignant and suspicious FNAs, respectively, of an older literature review that selected studies with histologic assessment for malignant and suspicious FNAs (21). In contrast, the rate of histology results and follow-up for AUS/FLUS of 32% is relatively low. Thus, the malignancy rate of 8% for this category may be less reliable. However, an even lower malignancy rate of only 3.2% for FLUS has been previously been reported by others (22).

There is lack of consensus and large variation for the calculation and statistical analysis of false negatives, false

positives, sensitivity, specificity, NPV, and PPV for FNA cytology studies (5). Moreover, histology rates for benign cytologies are intrinsically low—only 3.2% for the literature review that selected studies with histologic assessment (21). The only exception with a surgical rate of 85% for benign FNACs is by Kuru *et al.* (23) who reported 2% malignancy for benign FNA cytologies. Moreover, it is inherently clinically biased, thus further reducing the reliability of the statistical analysis of FNA studies for sensitivity, specificity, NPV, and PPV. In a primary care setting with many physicians involved in the care of the patients, the evaluation of follow-up is even more demanding than in academic/tertiary centers. Therefore, the follow-up for benign FNA results was not evaluated, and sensitivity, specificity, NPV, and PPV were not calculated for benign cytologies.

Ultrasound

Pre-FNA ultrasound data were mentioned on only 188/477 cytology submission forms of nodules with histology. Thus,

ultrasound criteria apparently only infrequently guided the decision for thyroid nodule FNA in a way that was considered important enough to be forwarded to the cytologist. This interpretation is consistent with the finding that only blurred margins statistically significantly distinguished between benign and malignant histology (Table 2). However, this finding contrasts with the repeatedly reported evidence for the relevance of ultrasound malignancy criteria for the selection of thyroid nodules for FNA (2–4).

Scintigraphy

Tc-scintigraphy results were given on 278/477 cytology submission forms of nodules with histology (Table 3). More importantly, overall Tc-scintigraphy results were noted on 3857 cytology submission forms, whereas ultrasound data were noted on 3987 cytology submission forms. Ultrasound records plus scintigraphy data were given on only 2016/3857 (52%) cytology submission forms with Tc-scintigraphy results. This suggests that although the ultrasound result was frequently available, it did not influence the indication for a FNA, or it was simply not mentioned on the cytology submission forms. The frequent introduction of Tc-scintigraphy and the relatively low rate of ultrasound data on the cytology submission forms for nodules with histology may suggest that the indication for FNA was more often guided by Tc-scintigraphy than by relevant ultrasound findings. However, the specificity of a cold thyroid nodule on Tc-scintigraphy for a malignant or SFM cytology was only 2% (Table 3). Qualitative MIBI-scintigraphy results were given for 217 patients. Their PPV for a malignant or SFM cytology was only 6% (Table 3). Based on these data, both tests should be excluded from the evaluation of single thyroid nodules, except for suspicion of a hot nodule. It is unclear if this result can be improved by a quantitative analysis of MIBI scans, as recently reported (24).

Conclusion

The current data help to identify likely reasons for the low prevalence of malignancy in the FN/SFN FNA samples such as a likely insufficient use of ultrasound malignancy criteria and overuse of Tc-scintigraphy with low specificity for SFM and malignant cytologies and thus for the selection of patients for FNA. These practice patterns are at variance with current evidence-based guideline recommendations (2,3). More efficient use of ultrasound malignancy criteria and exclusion of Tc-scintigraphy and qualitative MIBI-scintigraphy from the evaluation of single thyroid nodules except for suspicion of a hot nodule for Tc-scintigraphy for thyroid nodule FNA selection and interdisciplinary practice settings would most likely lead to more efficient thyroid nodule malignancy diagnostics and higher risks of malignancy for FN/SFN cytologies (2,3).

Acknowledgments

We would like to thank Dr. Dirk Hasenclever, IMISE Leipzig University, for advice on statistics and Praxen für Diagnostische und Therapeutische Nuklearmedizin, Berlin, Germany; Dr. Seidel, Schilddrüsenpraxis Kantstraße, Berlin, Germany; Dr. Grußendorf, MVZ Rothebühlplatz der Medivision, Stuttgart, Germany; Dr. Rehder, Radiologische

Gemeinschaftspraxis, Buchholz, Germany; Prof. Dr. Reinhardt, Oldenburg, Germany; Dr. Yousef, MVZ Nuklearmedizin, Bremerhaven, Germany; Radiologiezentrum Nordharz, Wolfenbüttel, Germany; Röntgenpraxis im Tesdopffhaus, Lübeck, Germany; Dr. Troglauer, Gemeinschaftspraxis für Radiologie und Nuklearmedizin Wiesbaden, Germany; Dr. Wilbert, Radiologisches Institut, Koblenz, Germany; Dr. Körber, Diagnostikum Nuklearmedizin, Fulda, Germany; Radiologische Gemeinschaftspraxis Fischer & Fischer, Trier, Germany; MVZ Endokrinologikum Frankfurt/Main, Germany; Dr. de la Roche, MVZ am Klinikum, Oldenburg, Germany; MVZ Endokrinologikum, Osnabrück, Germany; PD Dr. Dobschütz, Krankenhaus Reinbeck St. Adolf-Stift, Reinbeck, Germany; Dr. Pinick, Internistische Gemeinschaftspraxis, Buchholz, Germany; MVZ Endokrinologikum, Berlin, Germany; and Dr. Strache, Radiologische Gemeinschaftspraxis, Buxtehude, Germany for participating in this study by submitting FNAs for molecular diagnostics and by comprehensively supporting the analysis of the data. M.E. is supported by a Deutsche Krebshilfe grant (109994) and a Wilhelm-Sander-Stiftung grant (2013.010.1). R.P. is supported by the DFG, a Deutsche Krebshilfe grant, and a Wilhelm-Sander-Stiftung grant (2013.010.1).

Author Disclosure Statement

All authors have nothing to declare. No competing financial interests exist.

References

- Volzke H, Ludemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, John U, Meng W 2003 The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* **13**:803–810.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* **26**:1–133.
- Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedus L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P 2016 American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules—2016 update. *Endocr Pract* **22**:622–639.
- Russ G, Royer B, Bigorgne C, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M, Leenhardt L 2013 Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. *Eur J Endocrinol* **168**:649–655.
- Lewis CM, Chang K-P, Pitman M, Faquin WC, Randolph GW 2009 Thyroid fine-needle aspiration biopsy: variability in reporting. *Thyroid* **19**:717–723.
- Piana S, Frasoldati A, Ferrari M, Valcavi R, Froio E, Barbieri V, Pedroni C, Gardini G 2011 Is a five-category reporting scheme for thyroid fine needle aspiration cytology accurate? Experience of over 18,000 FNAs reported at the same institution during 1998–2007. *Cytopathology* **22**: 164–173.

7. Foppiani L, Tancredi M, Ansaldo GL, Ceppa P, Auriati L, Torre GC, Minuto F, Giusti M 2003 Absence of histological malignancy in a patient cohort with follicular lesions on fine-needle aspiration. *J Endocrinol Invest* **26**:29–34.
8. Raber W, Kmen E, Kaserer K, Waldhausl W, Vierhapper H 1997 [The “cold” nodule of the thyroid gland: 20 years experience with 2071 patients and diagnostic limits of fine needle biopsy]. *Wien Klin Wochenschr* **109**:116–122.
9. Slowinska-Klencka D, Klencki M, Sporny S, Lewinski A 2002 Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid in an area of endemic goitre: influence of restored sufficient iodine supplementation on the clinical significance of cytological results. *Eur J Endocrinol* **146**:19–26.
10. Giard RW, Hermans J 2000 Use and accuracy of fine-needle aspiration cytology in histologically proven thyroid carcinoma: an audit using a national pathology database. *Cancer* **90**:330–334.
11. Wienhold R, Scholz M, Adler JR, G Nster C, Paschke R 2013 The management of thyroid nodules: a retrospective analysis of health insurance data. *Dtsch Arztebl Int* **110**: 827–834.
12. Van den Bruel A, Francart J, Dubois C, Adam M, Vlayen J, De Schutter H, Stordeur S, Decallonne B 2013 Regional variation in thyroid cancer incidence in Belgium is associated with variation in thyroid imaging and thyroid disease management. *J Clin Endocrinol Metab* **98**:4063–4071.
13. L'assurance Maladie. Pertinence des soins: une analyse de la pratique des thyroïdectomies chez l'adulte. Available at: www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/23102013_DP_thyroïdectomies.pdf (accessed October 05, 2015).
14. Lang W, Atay Z, Georgii A 1978 [The cytological classification of follicular tumours in the thyroid gland (author's transl)]. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* **378**:199–211.
15. Dalquen P 2012 [A plea for cytopathology]. *Der Pathologe* **33**:280–285.
16. Cibas ES, Ali SZ 2009 The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* **19**:1159–1165.
17. Eszlinger M, Bohme K, Ullmann M, Gorke F, Siebolts U, Neumann A, Franzius C, Adam S, Molwitz T, Landvogt C, Amro B, Hach A, Feldmann B, Graf D, Wefer A, Niemann R, Bullmann C, Klausenke G, Santen R, Tonshoff G, Ivancevic V, Kogler A, Bell E, Lorenz B, Kluge G, Hartenstein C, Ruschenburg I, Paschke R 2017 Evaluation of a two-year routine application of molecular testing of thyroid fine-needle aspirations using a seven-gene panel in a primary referral setting in Germany. *Thyroid* **27**:402–411.
18. Wang CC, Friedman L, Kennedy GC, Wang H, Kebebew E, Steward DL, Zeiger MA, Westra WH, Wang Y, Khanafshar E, Fellegara G, Rosai J, Livolsi V, Lanman RB 2011 A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology. *Thyroid* **21**:243–251.
19. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW 2012 The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol* **56**: 333–339.
20. Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, Fediaevsky LD, Delbot T, Le Guillouez D, Menegaux F, Guillausseau C, Hoang C, Turpin G, Aurengo A 1999 Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* **84**:24–28.
21. Tee YY, Lowe AJ, Brand CA, Judson RT 2007 Fine-needle aspiration may miss a third of all malignancy in palpable thyroid nodules: a comprehensive literature review. *Ann Surg* **246**:714–720.
22. Slowinska-Klencka D, Wozniak E, Wojtaszek M, Popowicz B, Sporny S, Klencki M 2013 Low malignancy risk of thyroid follicular lesion of undetermined significance in patients from post-endemic areas. *Eur J Endocrinol* **168**: 621–630.
23. Kuru B, Gulcelik NE, Gulcelik MA, Dincer H 2010 The false-negative rate of fine-needle aspiration cytology for diagnosing thyroid carcinoma in thyroid nodules. *Langenbecks Arch Surg* **395**:127–132.
24. Campenni A, Giovanella L, Siracusa M, Alibrandi A, Pignata SA, Giovinazzo S, Trimarchi F, Ruggeri RM, Baldari S 2016 (99m)Tc-methoxy-isobutyl-isonitrile scintigraphy is a useful tool for assessing the risk of malignancy in thyroid nodules with indeterminate fine-needle cytology. *Thyroid* **26**:1101–1109.

Address correspondence to:
 Ralf Paschke, MD, PhD
 Cumming School of Medicine
 University of Calgary
 HMRB, Room 382B
 3330 Hospital Dr NW
 Calgary
 Alberta, T2N 4N1
 Canada

E-mail: ralf.paschke@ucalgary.ca

4 Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

Niedrige Malignitätsraten von Feinnadelaspirationszytologien der Schilddrüse in der ambulanten Versorgung in Deutschland

Eingereicht von: Maha Saida Ullmann

Angefertigt am: Universitätsklinikum Leipzig AöR Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Sektion Rheumatologie/Geriatrie
Betreuer: Prof. Dr. med. Christoph Baerwald

Angefertigt am: Departments of Medicine, Oncology, and Biochemistry and Molecular Biology & Arnie Charbonneau Cancer Institute, Cumming School of Medicine
Betreuer: Prof. Dr. med. Ralf Paschke

September 2020

Schilddrüsenknoten sind eine häufig gestellte Diagnose in Deutschland mit einer Prävalenz von bis zu 20 % (1), jedoch mit niedriger Malignität. Einige amerikanische Publikationen berichten von 4 - 15 % (64) Malignitätsraten in Schilddrüsenknoten, wohingegen in Europa deutlich niedrigere Malignitätsraten von 1,8 – 2,9 % beobachtet wurden (5, 6, 65). Um ein effizientes und standardisiertes diagnostisches Vorgehen zu gewährleisten, haben internationale Gremien Leitlinien zum Management von Schilddrüsenknoten publiziert (36, 37).

In den Leitlinien (36, 37) wird eine Risikostratifizierung der Schilddrüsenpathologien mittels ausführlicher Anamnese, TSH-Bestimmung und Sonographie empfohlen. Zeigen die erhobenen Befunde Malignitätskriterien, muss eine Feinnadelaspiration (FNA) erfolgen. Anhand des zytologischen Ergebnisses der FNA wird über die weitere Therapie oder eine klinische Nachbeobachtung entschieden. Anders als in den internationalen Leitlinien empfohlen, erhält in Deutschland lediglich ein Fünftel der Patienten vor einer Schilddrüsenoperation eine FNA (4).

Hinzu kommt, dass ein großer Anteil an FNAs in Deutschland in der Primärversorgung gewonnen wird (4). Die meisten bisher publizierten Daten reflektieren jedoch erstens den Zustand tertiärer Zentren und sind zweitens veraltet. Die letzte größere Erhebung von FNAs aus Deutschland stammt aus dem Jahr 1978 (63).

Die vorliegende Studie liefert fehlende aktuelle Malignitätsraten von Schilddrüsenknoten in Deutschland aus der Primärversorgung und stellt die Fragen, inwieweit evidenzbasierte Maßnahmen zur Risikostratifizierung von Schilddrüsenknoten in der ambulanten Versorgung möglich sind und ob sie Anwendung finden.

Es wurden im Zeitraum zwischen Juni 2012 und Juni 2014 9.584 FNAs im zytologischen Labor MVZ Wagnerstibbe in Einbeck von 64 niedergelassenen Ärzten aus ganz Deutschland eingesandt. Nach Ausschluss von 95 FNAs von an der Schilddrüse voroperierten Patienten sowie 29 FNAs von ektopem beziehungsweise Lymphknotengewebe wurden 9.460 FNAs betrachtet. In 408 FNAs von 382 Patienten mit mehr als einem Knoten wurde der suspekteste Knoten gewertet. Von den 603 Patienten mit mehr als einer Punktion wurde lediglich die erste Repunktion eingeschlossen. Die Betrachtung der zytologischen Verteilungen sowie der klinischen Daten erfolgte unter Ausschluss der Patienten mit multiplen Schilddrüsenknoten, resultierend in 8.380 uninodulären FNAs. Zusätzlich werteten wir die klinischen Angaben auf dem Zytologie-Einsendungsschein und die Nachbeobachtungsdaten aus. Nachbeobachtungen beinhalteten entweder eine auf die Zytologie folgende Operation und somit die Histologie des Präparates oder ein Follow-Up von mindestens einem Jahr.

Zytologische Ergebnisse

Die unterschiedlichen zytologischen Kategorien von 8.380 uninodulären FNAs nach dem Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC) waren folgendermaßen repräsentiert:

- (I) Nicht diagnostisch: 40% (19 % nicht zystische Läsion, 21 % zystische Läsionen),
- (II) Benigne: 48 %,
- (III) Atypien unklarer Signifikanz/follikuläre Läsion unklarer Signifikanz (AUS/FLUS): 6 %,
- (IV) Follikuläre Neoplasie/Verdacht auf follikuläre Neoplasie (FN/SFN): 4 %,
- (V) Verdacht auf Malignität (SFM): 1 %,
- (VI) Maligne: 1 %.

In Gegenüberstellung mit den zytologischen Ergebnissen einer Metaanalyse von Bongiovanni et al. (60), fallen vergleichsweise niedrige Raten an suspekten Zytologien auf. Hier wurde für (III) AUS/FLUS 0,8-27,2 %, für (IV) FN/SFN 1,2-25,3 %, für (V) SFM 1,9-6,3 % und für (VI) maligne 2-16 % beschrieben.

Histologische und zytologische Ergebnisse im Vergleich
507 der 1.161 Patienten mit AUS/FLUS, FN/SFN, SFM oder einer malignen Zytologie erhielten eine Operation. In 94 % (477 Patienten) konnte von den Punkturen, oder wenn nicht vorhanden, von den behandelnden Ärzten, das histologische Ergebnis des entnommenen Präparats erfragt werden. Daraus errechneten sich Malignitätsraten von 8 % in AUS/FLUS, 18 % in FN/SFN, 86 % in SFM und 98 % in der Kategorie maligne. Hervorzuheben ist, dass diese Malignitätsraten aus der Primärversorgung in Deutschland, denen der TBSRTC Metaanalyse entsprechen (60).

Von 95 der 215 Patienten (44 %) mit AUS/FLUS, FN/SFN, SFM oder malignen Zytologien, die keine Operation aber ein Follow-Up erhalten haben, lag ein Follow-Up von mindestens einem Jahr vor. Als benigne wurde ein unauffälliger Kontrollultraschall und/ oder eine benigne Re-Punktion definiert. Die Follow-Up-Raten waren wie folgt verteilt: 70 % (IV) FN/SFN, 73 % (V) SFM und 70 % (VI) maligne. Auch diese Ergebnisse sind kongruent mit den 70 – 74 % Follow-Up-Raten für die Bethesda-Kategorien (IV-VI) der TBSRTC-Metaanalyse.

Hingegen sind in Kategorie (III) AUS/FLUS die 32 % Histologie oder Follow-Up vergleichsweise niedrig, weswegen die Malignitätsrate von 8 % nur eingeschränkt aussagekräftig ist. Es wurden jedoch auch schon niedrigere Malignitätsraten der Kategorie (III) beobachtet, zum Beispiel in der Studie von Słowska-Klencka et al. mit einer Malignitätsrate von 3,2 % bei 340 AUS/FLUS FNAs (66).

Von 439 der 1.161 Patienten (38 %) mit AUS/FLUS, FN/SFN, SFM oder malignen Zytologien waren keine Nachbeobachtungsdaten vorhanden.

Sonographiebefunde und Histologie im Vergleich

Mindestens ein Ultraschallkriterium wurde bei 4.507 FNAs auf dem Zytologie-Einsendeschein von dem behandelnden Arzt notiert. Im Falle der 477 Patienten mit einem histologischen Ergebnis wurde auf 188 Zytologie-Einsendescheinen ein Sonographiebefund vermerkt. Daraus resultiert, dass nur für eine unregelmäßige Knotenberandung ein signifikantes Malignitätskriterium festgestellt werden konnte ($p < 0,002$), jedoch nicht für Mikrokalzifikation, Hypervaskularisation, echoarme und solide Knoten. Aus anderen Untersuchungen ist jedoch bekannt, dass insbesondere bei Knoten mit den genannten Ultraschallkriterien eine Assoziation mit bösartigen histologischen Befunden besteht (35-37, 67).

Szintigraphie und Zytologie im Vergleich

In 3.857 Fällen wurden die Tc-Szintigraphie-Befunde auf dem Zytologie-Einsendeschein notiert, davon besaßen 56 % eine benigne Zytologie. Von den hochsuspekten Kategorien (V) SFM und (VI) maligne lagen lediglich in 40 Fällen (1 %) beziehungsweise 25 Fällen (0,7 %) Szintigraphie-Befunde vor. Die

Szintigraphie zeigte für kalte Knoten eine Sensitivität für Malignität von 97 % jedoch eine Spezifität von nur 2 %.

Ein MIBI-Szintigraphie-Ergebnis wurde für 217 Patienten angegeben. Bei den 158 Patienten mit erhöhter Anreicherung waren zytologisch 32 % benigne, 1 % SFM und 1 % maligne. Hieraus konnte eine Sensitivität von 60 % und eine Spezifität von 42 % errechnet werden.

Sowohl ein Ultraschallbefund als auch ein szintigraphisches Ergebnis waren bei 2.016 Patienten vorhanden.

Die Zahlen suggerieren, dass die Ultraschallbefunde selten die Indikation zur FNA gegeben zu haben scheinen oder als nicht relevant für den Zytologen eingeschätzt wurden, obwohl laut Leitlinien klare Empfehlungen vorliegen (36).

Hiernach ist für eine Indikationsstellung zur FNA ein pathologischer Ultraschallbefund unabdingbar. In den ATA Leitlinien sollte eine FNA durchgeführt werden, wenn eine der folgenden Bedingungen vorliegt:

Schilddrüsenknoten mit einem maximalen Durchmesser von $\geq 1,0$ cm und mindestens intermediär suspekten sonographischem Befund oder bei Knoten $\geq 1,5$ cm Durchmesser und wenig suspektem Sonographie-Ergebnis.

Obwohl die Szintigraphie eine geringe Spezifität (2%) für Malignität aufweist, wurden häufiger die szintigraphischen als die sonographischen Ergebnisse übermittelt und waren somit eventuell häufiger entscheidend für eine Operation.

Ein vergleichbares Phänomen wurde 2013 in der Auswertung von Krankenkassendaten beschrieben (4).

Knotengröße und Zytologie im Vergleich

Die Knotengröße wurde nur auf 528 Einsendungsscheinen vermerkt, mit einem Median von 2,2 cm (0,16 – 10 cm). Nur 18 Knoten waren kleiner als 1,0 cm, 170 Knoten zwischen 3 – 6 cm. Von den 170 Knoten zwischen 3 - 6 cm waren 86 benigne (50 %), 20 AUS/FLUS (12 %), 13 FN/SFN (8 %), 3 SFM (2 %), 5 maligne (3 %), die restlichen 43 Knoten waren nicht diagnostische oder zystische Knoten. Die Größe konnte hier nicht als Malignitätskriterium bestätigt werden ($p=0,40$).

Für die Knoten kleiner als 3,0 cm zeigten sich ähnliche zytologische Verteilungen. Insgesamt muss betont werden, dass die Ergebnisse eine eingeschränkte Aussagekraft haben aufgrund der allgemein niedrigen Malignitätsrate und zusätzlich weniger vorhandener Angaben zur Knotengröße.

Nicht diagnostische FNAs

Hervorzuheben sind 40 % nicht diagnostische Zytologien, wovon über die Hälfte zystische Läsionen waren (21 %). Der Anteil von nicht diagnostischen Punktionen lag oberhalb bisher publizierter Daten. Es waren 11,1 % in einer Studie mit 3.207 FNAs (68) nicht diagnostisch, 8,7 % in 2.000 FNAs (69) und in einer Metaanalyse, welche 8 veröffentlichte Studien betrachtete, zwischen 1,8 und 23,6 % (60). In einer Untersuchung von 81 Schilddrüsenknoten aus der Primärversorgung in den USA waren 16% nicht diagnostisch (70). Wenngleich

Raber et al. mit 50 % nicht diagnostischen FNAs von einer höheren Anzahl berichtete (6). Interessanterweise war zu beobachten, dass die hohe nicht diagnostische Rate unabhängig von der Anzahl der Punkteure und Punktionen pro Praxis zu sein schien. In den Leitlinien wird empfohlen, dass bei Knoten mit erhöhtem Risiko für eine nicht diagnostische Punktion, wie einem zystischen Anteil über 25 - 50 %, die FNA ultraschallgestützt erfolgen sollte (36). Außerdem sollte wenn möglich direkt nach Punktion eine zytologische Begutachtung erfolgen. Dies ist in der Primärversorgung schwer realisierbar.

Erklärungsansätze für nicht suffiziente Zytologien sind in der bestehenden Literatur die Knotengröße, der kleine Knoten ist schwerer zu punktieren (71). Nur 18 Knoten, 3 %, waren kleiner als 1,0 cm, weswegen es in der vorliegenden Untersuchung als Erklärung für die hohe Rate nicht diagnostischer Zytologien nicht ausreicht. Weitere Einflussfaktoren für eine erfolgreiche FNA können die Kalzifikation des Knotens oder die Punktionsmethode sein (71-73). In unserer Studie waren die sonographischen Angaben nicht ausreichend, um dies zu beurteilen.

Die hohe Anzahl von Punktionen zystischer Läsionen von 21 % in unserer Population aus der Primärversorgung, gegenüber vorbeschriebenen ca. 7 % in der Tertiärversorgung (74, 75), lässt sich unter anderem auf eine therapeutische Maßnahme zurückführen. In über 80 % der Fälle wurde auf dem Einsendungsschein ein Hinweis auf ein zystisches Erscheinungsbild vermerkt. Es ist somit davon auszugehen, dass in der Primärversorgung oft eine Punktion von Zysten zur Symptomlinderung durchgeführt wurde. Aufgrund von unterschiedlichen Malignitätsraten und Nachsorgemanagement von ausschließlich zystischen Schilddrüsenknoten und der Bethesda-Kategorie (I) nicht diagnostisch wird sich in einigen bisher publizierten Studien für die Trennung dieser Gruppen ausgesprochen (75, 76). Gerade in der Primärversorgung scheinen Ärzte häufiger mit Schilddrüsenzysten und deren Management konfrontiert zu sein. Es sollte in diesem Falle in Betracht gezogen werden, Schilddrüsenzysten ohne weitere sonographische Malignitätskriterien mit einer geschätzten Malignitätsrate von < 1 % (36) einer separaten zytologischen Kategorie zuzuordnen. In Folge dessen könnte die Anzahl invasiver Eingriffe verringert werden.

4.1 Schlussfolgerung

Zusammenfassend lassen sich die gestellten Fragen folgendermaßen beantworten:

Erstens: Wie verteilen sich die Schilddrüsenknoten-FNAs aus der Primärversorgung auf die Bethesda-Kategorien und welche Malignitätsraten liegen aktuell vor?

Es zeigte sich eine niedrigere Rate an AUS/FLUS, SFN/FN, SFM und malignen FNAs und ein hoher Anteil an nicht diagnostischen/zystischen FNAs im Vergleich mit bisher publizierten Daten aus dem akademischen Sektor. Die FNA-

Malignitätsraten der 64 ambulanten Ärzte in den jeweiligen Kategorien sind vergleichbar mit denen der Bethesda-Metaanalyse.

Die der Kategorie nicht diagnostisch zugeordneten zystischen Läsionen scheinen in der Primärversorgung in einem ehemaligen Jodmangelgebiet häufiger repräsentiert zu sein. Sonographisch nicht suspekte Zysten sollten eindeutig von anderen zystischen Läsionen getrennt werden, aufgrund der niedrigen Malignitätsrate von $< 1\%$. Verursachen die Zysten Symptome, sollte eine Entlastungspunktion stattfinden. Ob in diesem Falle eine zytologische Untersuchung wirklich notwendig ist, muss streng anhand der klinischen Befunde entschieden werden. Zusätzlich müssen in der Primärversorgung Strategien, wie klar definierte Selektionskriterien der Knoten und ein FNA-Training, entwickelt werden, um nicht diagnostische Punktionen zu vermeiden. Das Ziel muss es sein, den Patienten eine übermäßig invasive Diagnostik zu ersparen.

Zweitens: Ist ein evidenzbasiertes Vorgehen in der Primärversorgung in Deutschland möglich und wird dies auch ausreichend angewandt?

Einen zu großen Stellenwert in der Indikationsstellung zur FNA scheint die Tc-Szintigraphie zu haben, obwohl diese eine geringe Spezifität für die Detektion von malignen Schilddrüsenknoten besitzt. Die vergleichbar einfach zu erhebenden und von den Leitlinien empfohlenen sonographischen Malignitätskriterien hingegen finden zu wenig Verwendung. Empirische Selektionskriterien würden mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer effizienteren Diagnostik von Schilddrüsenknoten führen und den Patienten eine übermäßige und invasive Diagnostik ersparen.

Die vorliegende Studie ist die erste aus der Primärversorgung in Deutschland seit über 40 Jahren. Für das bessere Verständnis der Risikostratifizierung im Umgang mit Schilddrüsenknoten in der Primärversorgung bedarf es an einer interdisziplinären, prospektiven Betrachtung der diagnostischen Maßnahmen, der Indikationsstellung zur FNA, deren Durchführung sowie des Follow-Ups.

5 Literaturverzeichnis

1. Volzke H, Ludemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, et al. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2003;13(8):803-10.
2. Musholt TJ, Bockisch A, Clerici T, Dotzenrath C, Dralle H, Goretzki PE, et al. Aktualisierung der S2k-Leitlinie. *Der Chirurg*. 2018;89(9):699-709.
3. Maneck M, Dotzenrath H, Dralle H, Fahlenbrach C, Paschke R, Steinmüller T, et al. Qualitätssicherung mit Routinedaten: Volume-Outcome-Analysen zu Schilddrüsenoperationen. *Schautthauer (Stuttgart)*. 2017; 197-211
4. Wienhold R, Scholz M, Adler JR, Günster C, Paschke R. The management of thyroid nodules: a retrospective analysis of health insurance data. *Deutsches Arzteblatt international*. 2013;110(49):827-34.
5. Foppiani L, Tancredi M, Ansaldo GL, Ceppa P, Auriati L, Torre GC, et al. Absence of histological malignancy in a patient cohort with follicular lesions on fine-needle aspiration. *Journal of endocrinological investigation*. 2003;26(1):29-34.
6. Raber W, Kmen E, Kaserer K, Waldhausl W, Vierhapper H. [The "cold" nodule of the thyroid gland: 20 years experience with 2,071 patients and diagnostic limits of fine needle biopsy]. *Wiener klinische Wochenschrift*. 1997;109(4):116-22.
7. Giard RW, Hermans J. Use and accuracy of fine-needle aspiration cytology in histologically proven thyroid carcinoma: an audit using a national pathology database. *Cancer*. 2000;90(6):330-4.
8. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(6):901-11.
9. Aumüller G WG, Aust G, Conrad A et al., . Schilddrüse, Duale Reihe Anatomie. Duale Reihe Anatomie doi:10.1055/b-005-143674. 4., aktualisierte Auflage ed: Stuttgart: Thieme; 2017.
10. Bommas-Ebert U, Teubner P, Voß R. *Kurzlehrbuch Anatomie: und Embryologie (2.11.4 Die Entwicklung der Schilddrüse)*: Georg Thieme Verlag; 2011.
11. Horn F. *Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium*. Thieme Verlag.
12. Schumm-Dräger P, Feldkamp J. Schilddrüsenkrankheiten in Deutschland. *Prävention und Gesundheitsförderung*. 2007;2(3):153-8.
13. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med*. 1968;69(3):537-40.
14. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *The New England journal of medicine*. 1997;336(13):897-904.
15. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocrine reviews*. 2003;24(1):102-32.
16. Herold G und Mitarbeiter. *Innere Medizin* 2011; 716-22.

17. Bommas-Ebert U, Teubner P, Voß R. Kurzlehrbuch Anatomie: und Embryologie (3.16.4 Die Schilddrüse, die Topographie): Georg Thieme Verlag; 2011.
18. Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease: evaluation and management. *New England Journal of Medicine*. 1985;313(7):428-36.
19. Bertelsen JB, HEGEDÜS L. Cigarette smoking and the thyroid. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 1994;4(3):327-31.
20. Jodversorgung in Deutschland: Ergebnisse des Jodmonitorings [cited 2020 06 May].
21. <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/jod/> [cited 2019 20 March].
22. Hampel R, Bennöhr G, Gordalla A, Below H. Jodidurie bei Erwachsenen in Deutschland 2005 im WHO-Zielbereich. *Medizinische Klinik*. 2009;104(6):425.
23. Thamm M, Ellert U, Thierfelder W, Liesenkotter KP, Volzke H. [Iodine intake in Germany. Results of iodine monitoring in the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2007;50(5-6):744-9.
24. al. BKe. Repräsentative Markterhebung zur Verwendung von Jodsalz in handwerklich und industriell gefertigten Lebensmitteln. Abschlussbericht zum Forschungsprojekt zur Bereitstellung wissenschaftlicher Entscheidungshilfe für das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). 2019.
25. World Health Organization G. Organisation mondiale de la santé (2007) Prevention of cardio- vascular disease: guidelines for assessment and management of cardiovascular risk.
26. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *Bmj*. 2013;346:f1326.
27. Organization WH. Iodine status worldwide: WHO global database on iodine deficiency. 2004.
28. Eastman CJ, Zimmermann MB. The iodine deficiency disorders. *Endotext* [Internet]: MDText. com, Inc.; 2018.
29. Meng W, Scriba PC. MEDIZIN-Jodversorgung in Deutschland-Probleme und erforderliche Massnahmen: Update 2002. *Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A*. 2002;99(39):2560-4.
30. <https://www.thyroid.org/thyroid-nodules/> [cited 2019 20 March].
31. Tan GH, Gharib H. Thyroid Incidentalomas: Management Approaches to Nonpalpable Nodules Discovered Incidentally on Thyroid Imaging. *Annals of Internal Medicine*. 1997;126(3):226-31.
32. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid Incidentalomas: Prevalence by Palpation and Ultrasonography. *Archives of Internal Medicine*. 1994;154(16):1838-40.
33. Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, Landrin I, Kadri N, Menard JF, et al. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1996;44(1):50-3.
34. Wiest PW, Hartshorne MF, Inskip PD, Crooks LA, Vela BS, Telepak RJ, et al. Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 1998;17(8):487-96.

35. Russ G, Royer B, Bigorgne C, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M, Leenhardt L. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. *European journal of endocrinology*. 2013;168(5):649-55.
36. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(1):1-133.
37. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules--2016 Update. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2016;22(5):622-39.
38. Tessler FN MW, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. May 2017;14(5):587-95.
39. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *European thyroid journal*. 2017;6(5):225-37.
40. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, et al. An Ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(5):1748-51.
41. M. Dietlein WE, M. Lassmann, F.A. Verburg, M. Luster. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) Schilddrüsenszintigraphie (Version 4). 10/2014.
42. Feldkamp J, Führer D, Luster M, Musholt T, Spitzweg C, Schott M. Feinnadelpunktion in der Abklärung von Schilddrüsenknoten. *DÄB*. 2016;113(20):353-9.
43. Giovanella L, Suriano S, Maffioli M, Ceriani L, Spriano G. (99m)Tc-sestamibi scanning in thyroid nodules with nondiagnostic cytology. *Head & neck*. 2010;32(5):607-11.
44. Sebastianes FM, Cerci JJ, Zanoni PH, Soares J, Jr., Chibana LK, Tomimori EK, et al. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative assessment of cytologically indeterminate thyroid nodules. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(11):4485-8.
45. Hsiao SJ, Nikiforov YE. Molecular approaches to thyroid cancer diagnosis. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(5):T301-13.
46. Paschke R, Cantara S, Crescenzi A, Jarzab B, Musholt TJ, Sobrinho Simoes M. European Thyroid Association Guidelines regarding Thyroid Nodule Molecular Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnostics. *European thyroid journal*. 2017;6(3):115-29.
47. Roth MY, Witt RL, Steward DL. Molecular testing for thyroid nodules: Review and current state. *Cancer*. 2018;124(5):888-98.

48. Korun N, Aşci C, Yilmazlar T, Duman H, Zorluoglu A, Tuncel E, et al. Total thyroidectomy or lobectomy in benign nodular disease of the thyroid: changing trends in surgery. *International surgery*. 1997;82(4):417-9.
49. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 1998;8(1):15-21.
50. Paja M, Del Cura JL, Zabala R, Korta I, Ugalde A, Lopez JI. Core-needle biopsy in thyroid nodules: performance, accuracy, and complications. *European radiology*. 2019.
51. Donatini G, Masoni T. Is fine-needle aspiration cytology for thyroid nodules a routine and safe procedure? A series of emergency cervicotomies following FNAC. *Langenbeck's archives of surgery*. 2010;395(7):873-6.
52. Noordzij JP, Goto MM. Airway compromise caused by hematoma after thyroid fine-needle aspiration. *American journal of otolaryngology*. 2005;26(6):398-9.
53. Roh JL. Intrathyroid hemorrhage and acute upper airway obstruction after fine needle aspiration of the thyroid gland. *The Laryngoscope*. 2006;116(1):154-6.
54. Hor T, Lahiri SW. Bilateral thyroid hematomas after fine-needle aspiration causing acute airway obstruction. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2008;18(5):567-9.
55. Park MH, Yoon JH. Anterior neck hematoma causing airway compression following fine needle aspiration cytology of the thyroid nodule: a case report. *Acta cytologica*. 2009;53(1):86-8.
56. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Needle tract implantation of papillary thyroid carcinoma after fine-needle aspiration biopsy. *World journal of surgery*. 2005;29(12):1544-9.
57. Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for the Examination of Fine-Needle Aspiration Specimens from Thyroid Nodules. The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1996;9(6):710-5.
58. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *American journal of clinical pathology*. 2009;132(5):658-65.
59. Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: Springer; 2010.
60. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta cytologica*. 2012;56(4):333-9.
61. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid: a 12-year experience with 11,000 biopsies. *Clinics in laboratory medicine*. 1993;13(3):699-709.
62. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawande AA, et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer*. 2007;111(6):508-16.
63. Lang W, Atay Z, Georgii A. [The cytological classification of follicular tumours in the thyroid gland (author's transl)]. *Virchows Archiv A, Pathological anatomy and histology*. 1978;378(3):199-211.

64. Lewis CM, Chang KP, Pitman M, Faquin WC, Randolph GW. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: variability in reporting. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(7):717-23.
65. Piana S, Frasoldati A, Ferrari M, Valcavi R, Froio E, Barbieri V, et al. Is a five-category reporting scheme for thyroid fine needle aspiration cytology accurate? Experience of over 18,000 FNAs reported at the same institution during 1998-2007. *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology*. 2011;22(3):164-73.
66. Slowinska-Klencka D, Wozniak E, Wojtaszek M, Popowicz B, Sporny S, Klencki M. Low malignancy risk of thyroid follicular lesion of undetermined significance in patients from post-endemic areas. *European journal of endocrinology*. 2013;168(4):621-30.
67. Kaya C, Bozkurt E, Turkyilmaz Mut D, Mihmanli M, Uludag M. Which factors are associated with malignancy in thyroid nodules classified as bethesda category 3 (aus/flus) and how do they influence the patient's management? *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2019;15(4):491-6.
68. Theoharis CG, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chhieng DC. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(11):1215-23.
69. Luu MH, Fischer AH, Pisharodi L, Owens CL. Improved preoperative definitive diagnosis of papillary thyroid carcinoma in FNAs prepared with both ThinPrep and conventional smears compared with FNAs prepared with ThinPrep alone. *Cancer Cytopathol*. 2011;119(1):68-73.
70. Caplan RH, Wester SM, Lambert PJ, Rooney BL. Efficient evaluation of thyroid nodules by primary care providers and thyroid specialists. *Am J Manag Care*. 2000;6(10):1134-40.
71. Li Y, Yu JH, Du PJ, Xie Y, Das SK, Li B, et al. High-Score US-Suspicious Subcentimeter Thyroid Nodules: What Factors Affect Adequate Sampling of US-Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy? *Int J Endocrinol*. 2020;2020:8464623.
72. Choi SH, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Youk JH, et al. Factors affecting inadequate sampling of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(6):776-82.
73. Choi SH, Baek JH, Lee JH, Choi YJ, Hong MJ, Song DE, et al. Thyroid nodules with initially non-diagnostic, fine-needle aspiration results: comparison of core-needle biopsy and repeated fine-needle aspiration. *European radiology*. 2014;24(11):2819-26.
74. Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, Fediaevsky LD, Delbot T, Le Guillouzic D, et al. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;84(1):24-8.
75. Kanematsu R, Hirokawa M, Higuchi M, Suzuki A, Aga H, Tanaka A, et al. Risk of malignancy and clinical outcomes of cyst fluid only nodules in the thyroid based on ultrasound and aspiration cytology. *Diagn Cytopathol*. 2020;48(1):30-4.
76. Takada N, Hirokawa M, Suzuki A, Higuchi M, Kuma S, Miyauchi A. Reappraisal of "cyst fluid only" on thyroid fine-needle aspiration cytology. *Endocrine Journal*. 2017;64(8):759-65.

6 Anlagen

6.1 Tabelle 1: Malignitätsrisiko nach sonographischem Erscheinungsbild und Indikation zur FNA von Schilddrüsenknoten (36)

<i>Einstufung nach Sonographie</i>	<i>Sonographisches Erscheinungsbild</i>	<i>Geschätztes Malignitätsrisiko in %</i>	<i>Knotengrößen Cut-off für FNA Indikation</i>
<i>Hoch suspekt</i>	Solider hypoechogener Knoten/ Komponente mit einem oder mehreren der folgenden Kriterien: unregelmäßige Berandung, Mikrokalzifikation, längere als breite Form, Randkalzifikation mit überschreitender Komponente, Hinweis auf extrathyroidale Ausbreitung	> 70-90 ¹	FNA ab > 1 cm angeraten
<i>Intermediär</i>	Solider hypoechogener Knoten mit glatter Berandung ohne Mikrokalzifikation, längere als breite Form, Hinweis auf extrathyroidale Ausbreitung	10-20	FNA ab > 1 cm angeraten
<i>Wenig suspekt</i>	Isoechogener oder hyperechogener solider Knoten, oder partiell zystischer Knoten mit auffälligen soliden Arealen ohne Mikrokalzifikation, längere als breite Form Hinweis auf extrathyroidale Ausbreitung, unregelmäßige Berandung	5-10	FNA ab > 1,5 cm angeraten
<i>Sehr wenig suspekt</i>	Schwammartig oder partiell zystischer Knoten ohne weitere Ultraschallkriterien unter wenig suspekt, intermediär oder hoch suspekt beschrieben	< 3	FNA kann in Erwägung gezogen werden bei > 2 cm, Überwachung ohne FNA ist auch berechtigt
<i>Benigne</i>	Vollständig zystische Knoten (ohne solide Komponente)	< 1	Keine FNA, Aspiration kann bei Symptomen/ aus kosmetischen Gründen erfolgen

¹ Schätzung von Zentren mit hoher Anzahl an Punktionen, das Malignitätsrisiko kann niedriger sein (Interobserver Variability), FNA(Feinnadelaspiration)

6.2 Tabelle 2: Das Bethesda System for Reporting Thyroid Cythopathology.
Diagnostische Kategorien und Malignitätsrisiken (36)

<i>Zytologische Kategorie nach Bethesda (36)</i>	<i>Geschätztes/prognostiziertes Malignitätsrisiko nach Bethesda (58), in %</i>	<i>Echtes Malignitätsrisiko von chirurgisch exziierten Knoten¹ (60), in % (median range)</i>
<i>Nicht diagnostisch</i>	1 - 4	20 (9 – 32)
<i>Benigne</i>	0 - 3	2,5 (1 – 10)
<i>AUS/FLUS</i>	5 - 15	14 (6 – 48)
<i>FN/SFN</i>	15 - 30	25 (14 – 34)
<i>SFM</i>	60 - 75	70 (53 – 97)
<i>Maligne</i>	97 - 99	99 (94 – 100)

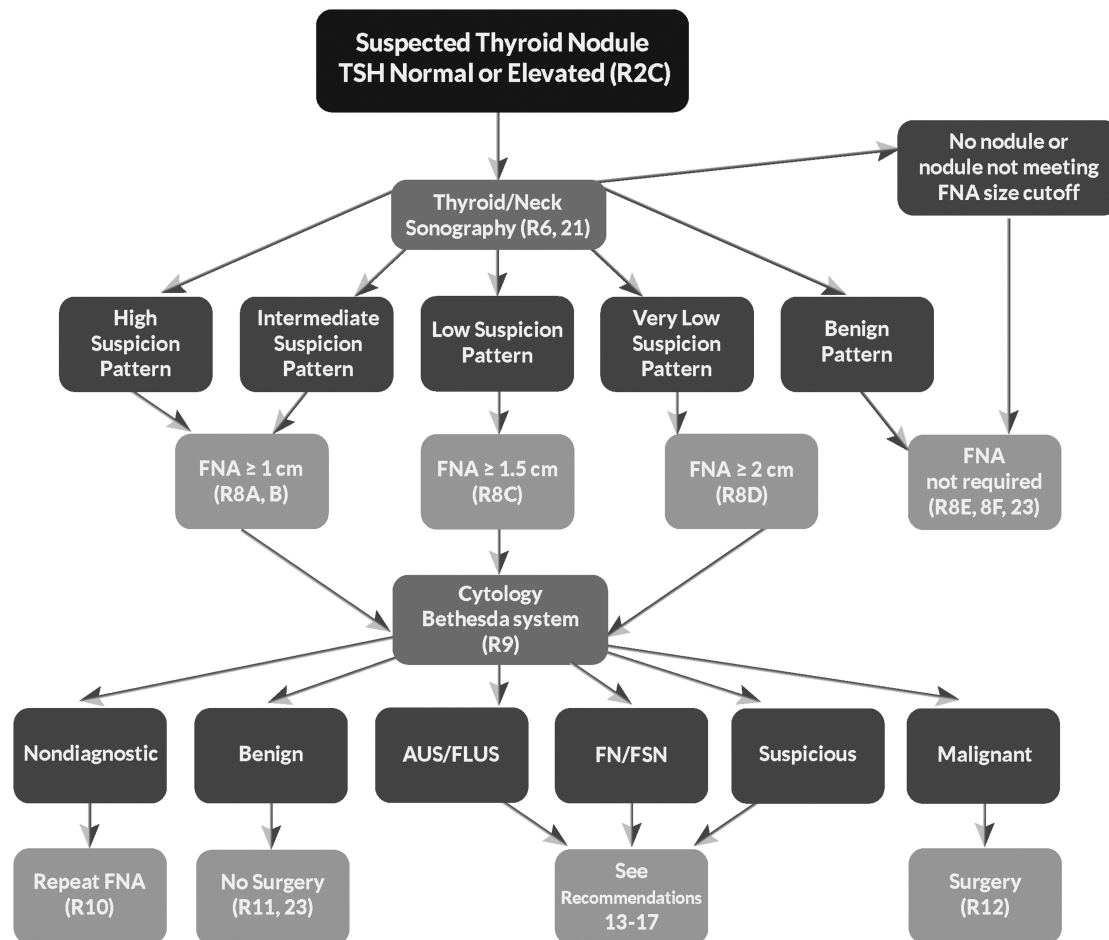
¹Das Malignitätsrisiko wurde anhand der Anzahl der Knoten in jeder zytologischen Kategorie berechnet, welcher operativ exziiert wurde und ist wahrscheinlich nicht repräsentativ für die gesamte Population, insbesondere nicht für die Kategorie nicht diagnostisch und benigne.

AUS/FLUS Atypien unklarer Signifikanz oder follikuläre Läsion unklarer Signifikanz

FN/SFN Follikuläre Neoplasie oder Verdacht auf follikuläre Neoplasie

SFM Verdacht auf Malignität

6.3 Abbildung 1: Algorithmus für Patienten mit Schilddrüsenknoten nach der American Thyroid Association (36)



See Recommendations 13-17: In Abschnitt 2.2.7 Therapeutisches Management erläutert, TSH (Thyroidea-stimulierendes Hormon), FNA (Feinnadelaspiration), AUS/FLUS (Atypien unklarer Signifikanz/follikuläre Läsion unklarer Signifikanz), FN/SFN (Follikuläres Neoplasie/Verdacht auf follikuläre Neoplasie)

6.4 Darstellung des eigenen Beitrags an der Publikation

Darstellung des eigenen Beitrags an der Publikation

Titel: Low malignancy rates in fine needle aspiration cytologies in a primary care setting in Germany

Journal: Thyroid, in press

Autoren: Markus Eszlinger, Maha Ullmann, Ilka Ruschenburg, Katharina Böhme, Fabian Görke, Christiane Franzius, Sabine Adam, Thomas Molwitz, Christian Landvogt, Bassam Amro, Anja Hach, Berit Feldmann, Dieter Graf, Antje Wefer, Rainer Niemann, Catharina Bullmann, Günther Klausenke, Reinhard Santen, Gregor Tönshoff, Velimir Ivancevic, Andreas Kögler, Eberhard Bell, Bernd Lorenz, Gerald Kluge, Christoph Hartenstein, Ralf Paschke

Anteil M. Ullmann

- Unterstützung bei der Arbeitskonzepterstellung
- Beschaffung und Erfassung der zytologischen Daten
- Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Dr. M. Eszlinger

- Arbeitskonzepterstellung
- Unterstützung bei der Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Prof. Dr. med. R. Paschke

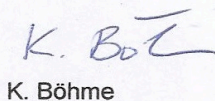
- Arbeitskonzepterstellung
- Begleitung der Datenerhebung
- Diskussion der Ergebnisse
- Erstellen der Publikation



M. Ullmann



F. Görke



K. Böhme

Darstellung des eigenen Beitrags an der Publikation

Titel: Low malignancy rates in fine needle aspiration cytologies in a primary care setting in Germany

Journal: Thyroid, in press

Autoren: Markus Eszlinger, Maha Ullmann, Ilka Ruschenburg, Katharina Böhme, Fabian Görke, Christiane Franzius, Sabine Adam, Thomas Molwitz, Christian Landvogt, Bassam Amro, Anja Hach, Berit Feldmann, Dieter Graf, Antje Wefer, Rainer Niemann, Catharina Bullmann, Günther Klausenke, Reinhard Santen, Gregor Tönshoff, Velimir Ivancevic, Andreas Kögler, Eberhard Bell, Bernd Lorenz, Gerald Kluge, Christoph Hartenstein, Ralf Paschke

Anteil M. Ullmann

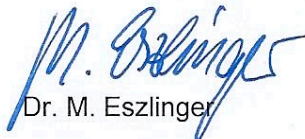
- Unterstützung bei der Arbeitskonzepterstellung
- Beschaffung und Erfassung der zytologischen Daten
- Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Dr. M. Eszlinger

- Arbeitskonzepterstellung
- Unterstützung bei der Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Prof. Dr. med. R. Paschke

- Arbeitskonzepterstellung
- Begleitung der Datenerhebung
- Diskussion der Ergebnisse
- Erstellen der Publikation


Dr. M. Eszlinger


Prof. Dr. R. Paschke

Darstellung des eigenen Beitrags an der Publikation

Titel: Low malignancy rates in fine needle aspiration cytologies in a primary care setting in Germany

Journal: Thyroid, in press

Autoren: Markus Eszlinger, Maha Ullmann, Ilka Ruschenburg, Katharina Böhme, Fabian Görke, Christiane Franzius, Sabine Adam, Thomas Molwitz, Christian Landvogt, Bassam Amro, Anja Hach, Berit Feldmann, Dieter Graf, Antje Wefer, Rainer Niemann, Catharina Bullmann, Günther Klausenke, Reinhard Santen, Gregor Tönshoff, Velimir Ivancevic, Andreas Kögler, Eberhard Bell, Bernd Lorenz, Gerald Kluge, Christoph Hartenstein, Ralf Paschke

Anteil M. Ullmann

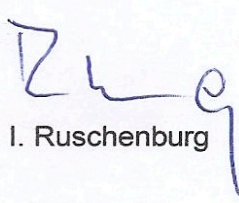
- Unterstützung bei der Arbeitskonzepterstellung
- Beschaffung und Erfassung der zytologischen Daten
- Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Dr. M. Eszlinger

- Arbeitskonzepterstellung
- Unterstützung bei der Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Prof. Dr. med. R. Paschke

- Arbeitskonzepterstellung
- Begleitung der Datenerhebung
- Diskussion der Ergebnisse
- Erstellen der Publikation


Dr. I. Ruschenburg

Darstellung des eigenen Beitrags an der Publikation

Titel: Low malignancy rates in fine needle aspiration cytologies in a primary care setting in Germany

Journal: Thyroid, in press

Autoren: Markus Eszlinger, Maha Ullmann, Ilka Ruschenburg, Katharina Böhme, Fabian Görke, Christiane Franzius, Sabine Adam, Thomas Molwitz, Christian Landvogt, Bassam Amro, Anja Hach, Berit Feldmann, Dieter Graf, Antje Wefer, Rainer Niemann, Catharina Bullmann, Günther Klausenke, Reinhard Santen, Gregor Tönshoff, Velimir Ivancevic, Andreas Kögler, Eberhard Bell, Bernd Lorenz, Gerald Kluge, Christoph Hartenstein, Ralf Paschke

Anteil M. Ullmann

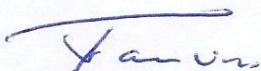
- Unterstützung bei der Arbeitskonzepterstellung
- Beschaffung und Erfassung der zytologischen Daten
- Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Dr. M. Eszlinger

- Arbeitskonzepterstellung
- Unterstützung bei der Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Prof. Dr. med. R. Paschke

- Arbeitskonzepterstellung
- Begleitung der Datenerhebung
- Diskussion der Ergebnisse
- Erstellen der Publikation



Prof. Dr. Ch. Franzius

Darstellung des eigenen Beitrags an der Publikation

Titel: Low malignancy rates in fine needle aspiration cytologies in a primary care setting in Germany

Journal: Thyroid, in press

Autoren: Markus Eszlinger, Maha Ullmann, Ilka Ruschenburg, Katharina Böhme, Fabian Görke, Christiane Franzius, Sabine Adam, Thomas Molwitz, Christian Landvogt, Bassam Amro, Anja Hach, Berit Feldmann, Dieter Graf, Antje Wefer, Rainer Niemann, Catharina Bullmann, Günther Klausenke, Reinhard Santen, Gregor Tönshoff, Velimir Ivancevic, Andreas Kögler, Eberhard Bell, Bernd Lorenz, Gerald Kluge, Christoph Hartenstein, Ralf Paschke

Anteil M. Ullmann

- Unterstützung bei der Arbeitskonzepterstellung
- Beschaffung und Erfassung der zytologischen Daten
- Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Dr. M. Eszlinger

- Arbeitskonzepterstellung
- Unterstützung bei der Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Prof. Dr. med. R. Paschke

- Arbeitskonzepterstellung
- Begleitung der Datenerhebung
- Diskussion der Ergebnisse
- Erstellen der Publikation


Dr. S. Adam

Darstellung des eigenen Beitrags an der Publikation

Titel: Low malignancy rates in fine needle aspiration cytologies in a primary care setting in Germany

Journal: Thyroid, in press

Autoren: Markus Eszlinger, Maha Ullmann, Ilka Ruschenburg, Katharina Böhme, Fabian Görke, Christiane Franzius, Sabine Adam, Thomas Molwitz, Christian Landvogt, Bassam Amro, Anja Hach, Berit Feldmann, Dieter Graf, Antje Wefer, Rainer Niemann, Catharina Bullmann, Günther Klausenke, Reinhard Santen, Gregor Tönshoff, Velimir Ivancevic, Andreas Kögler, Eberhard Bell, Bernd Lorenz, Gerald Kluge, Christoph Hartenstein, Ralf Paschke

Anteil M. Ullmann

- Unterstützung bei der Arbeitskonzepterstellung
- Beschaffung und Erfassung der zytologischen Daten
- Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Dr. M. Eszlinger

- Arbeitskonzepterstellung
- Unterstützung bei der Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Prof. Dr. med. R. Paschke

- Arbeitskonzepterstellung
- Begleitung der Datenerhebung
- Diskussion der Ergebnisse
- Erstellen der Publikation



Dr. Ch. Landvogt

Darstellung des eigenen Beitrags an der Publikation

Titel: Low malignancy rates in fine needle aspiration cytologies in a primary care setting in Germany

Journal: Thyroid, in press

Autoren: Markus Eszlinger, Maha Ullmann, Ilka Ruschenburg, Katharina Böhme, Fabian Görke, Christiane Franzius, Sabine Adam, Thomas Molwitz, Christian Landvogt, Bassam Amro, Anja Hach, Berit Feldmann, Dieter Graf, Antje Wefer, Rainer Niemann, Catharina Bullmann, Günther Klausenke, Reinhard Santen, Gregor Tönshoff, Velimir Ivancevic, Andreas Kögler, Eberhard Bell, Bernd Lorenz, Gerald Kluge, Christoph Hartenstein, Ralf Paschke

Anteil M. Ullmann

- Unterstützung bei der Arbeitskonzepterstellung
- Beschaffung und Erfassung der zytologischen Daten
- Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Dr. M. Eszlinger

- Arbeitskonzepterstellung
- Unterstützung bei der Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Prof. Dr. med. R. Paschke

- Arbeitskonzepterstellung
- Begleitung der Datenerhebung
- Diskussion der Ergebnisse
- Erstellen der Publikation


Dr. B. Amro

Darstellung des eigenen Beitrags an der Publikation

Titel: Low malignancy rates in fine needle aspiration cytologies in a primary care setting in Germany

Journal: Thyroid, in press

Autoren: Markus Eszlinger, Maha Ullmann, Ilka Ruschenburg, Katharina Böhme, Fabian Görke, Christiane Franzius, Sabine Adam, Thomas Molwitz, Christian Landvogt, Bassam Amro, Anja Hach, Berit Feldmann, Dieter Graf, Antje Wefer, Rainer Niemann, Catharina Bullmann, Günther Klausenke, Reinhard Santen, Gregor Tönshoff, Velimir Ivancevic, Andreas Kögler, Eberhard Bell, Bernd Lorenz, Gerald Kluge, Christoph Hartenstein, Ralf Paschke

Anteil M. Ullmann

- Unterstützung bei der Arbeitskonzepterstellung
- Beschaffung und Erfassung der zytologischen Daten
- Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Dr. M. Eszlinger

- Arbeitskonzepterstellung
- Unterstützung bei der Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Prof. Dr. med. R. Paschke

- Arbeitskonzepterstellung
- Begleitung der Datenerhebung
- Diskussion der Ergebnisse
- Erstellen der Publikation



Dr. A. Hach

Darstellung des eigenen Beitrags an der Publikation

Titel: Low malignancy rates in fine needle aspiration cytologies in a primary care setting in Germany

Journal: Thyroid, in press

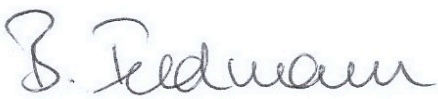
Autoren: Markus Eszlinger, Maha Ullmann, Ilka Ruschenburg, Katharina Böhme, Fabian Görke, Christiane Franzius, Sabine Adam, Thomas Molwitz, Christian Landvogt, Bassam Amro, Anja Hach, Berit Feldmann, Dieter Graf, Antje Wefer, Rainer Niemann, Catharina Bullmann, Günther Klaushenke, Reinhard Santen, Gregor Tönshoff, Velimir Ivancevic, Andreas Kögler, Eberhard Bell, Bernd Lorenz, Gerald Kluge, Christoph Hartenstein, Ralf Paschke

Anteil M. Ullmann

- Unterstützung bei der Arbeitskonzepterstellung
- Beschaffung und Erfassung der zytologischen Daten
- Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Dr. M. Eszlinger

- Arbeitskonzepterstellung
- Unterstützung bei der Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation



Dr. B. Feldmann

Darstellung des eigenen Beitrags an der Publikation

Titel: Low malignancy rates in fine needle aspiration cytologies in a primary care setting in Germany

Journal: Thyroid, in press

Autoren: Markus Eszlinger, Maha Ullmann, Ilka Ruschenburg, Katharina Böhme, Fabian Görke, Christiane Franzius, Sabine Adam, Thomas Molwitz, Christian Landvogt, Bassam Amro, Anja Hach, Berit Feldmann, Dieter Graf, Antje Wefer, Rainer Niemann, Catharina Bullmann, Günther Klaushenke, Reinhard Santen, Gregor Tönshoff, Velimir Ivancevic, Andreas Kögler, Eberhard Bell, Bernd Lorenz, Gerald Kluge, Christoph Hartenstein, Ralf Paschke

Anteil M. Ullmann

- Unterstützung bei der Arbeitskonzepterstellung
- Beschaffung und Erfassung der zytologischen Daten
- Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Dr. M. Eszlinger

- Arbeitskonzepterstellung
- Unterstützung bei der Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Dr. D. Graf



Darstellung des eigenen Beitrags an der Publikation

Titel: Low malignancy rates in fine needle aspiration cytologies in a primary care setting in Germany

Journal: Thyroid, in press

Autoren: Markus Eszlinger, Maha Ullmann, Ilka Ruschenburg, Katharina Böhme, Fabian Görke, Christiane Franzius, Sabine Adam, Thomas Molwitz, Christian Landvogt, Bassam Amro, Anja Hach, Berit Feldmann, Dieter Graf, Antje Wefer, Rainer Niemann, Catharina Bullmann, Günther Klausenke, Reinhard Santen, Gregor Tönshoff, Velimir Ivancevic, Andreas Kögler, Eberhard Bell, Bernd Lorenz, Gerald Kluge, Christoph Hartenstein, Ralf Paschke

Anteil M. Ullmann

- Unterstützung bei der Arbeitskonzepterstellung
- Beschaffung und Erfassung der zytologischen Daten
- Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Dr. M. Eszlinger

- Arbeitskonzepterstellung
- Unterstützung bei der Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation


Dr. A. Wefer

Darstellung des eigenen Beitrags an der Publikation

Titel: Low malignancy rates in fine needle aspiration cytologies in a primary care setting in Germany

Journal: Thyroid, in press

Autoren: Markus Eszlinger, Maha Ullmann, Ilka Ruschenburg, Katharina Böhme, Fabian Görke, Christiane Franzius, Sabine Adam, Thomas Molwitz, Christian Landvogt, Bassam Amro, Anja Hach, Berit Feldmann, Dieter Graf, Antje Wefer, Rainer Niemann, Catharina Bullmann, Günther Klausenke, Reinhard Santen, Gregor Tönshoff, Velimir Ivancevic, Andreas Kögler, Eberhard Bell, Bernd Lorenz, Gerald Kluge, Christoph Hartenstein, Ralf Paschke

Anteil M. Ullmann

- Unterstützung bei der Arbeitskonzepterstellung
- Beschaffung und Erfassung der zytologischen Daten
- Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Dr. M. Eszlinger

- Arbeitskonzepterstellung
- Unterstützung bei der Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Prof. Dr. med. R. Paschke

- Arbeitskonzepterstellung
- Begleitung der Datenerhebung
- Diskussion der Ergebnisse
- Erstellen der Publikation



Dr. R. Niemann

Darstellung des eigenen Beitrags an der Publikation

Titel: Low malignancy rates in fine needle aspiration cytologies in a primary care setting in Germany

Journal: Thyroid, in press

Autoren: Markus Eszlinger, Maha Ullmann, Ilka Ruschenburg, Katharina Böhme, Fabian Görke, Christiane Franzius, Sabine Adam, Thomas Molwitz, Christian Landvogt, Bassam Amro, Anja Hach, Berit Feldmann, Dieter Graf, Antje Wefer, Rainer Niemann, Catharina Bullmann, Günther Klaushenke, Reinhard Santen, Gregor Tönshoff, Velimir Ivancevic, Andreas Kögler, Eberhard Bell, Bernd Lorenz, Gerald Kluge, Christoph Hartenstein, Ralf Paschke

Anteil M. Ullmann

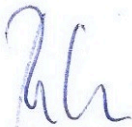
- Unterstützung bei der Arbeitskonzepterstellung
- Beschaffung und Erfassung der zytologischen Daten
- Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Dr. M. Eszlinger

- Arbeitskonzepterstellung
- Unterstützung bei der Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Prof. Dr. med. R. Paschke

- Arbeitskonzepterstellung
- Begleitung der Datenerhebung
- Diskussion der Ergebnisse
- Erstellen der Publikation



Dr. C. Bullmann

Darstellung des eigenen Beitrags an der Publikation

Titel: Low malignancy rates in fine needle aspiration cytologies in a primary care setting in Germany

Journal: Thyroid, in press

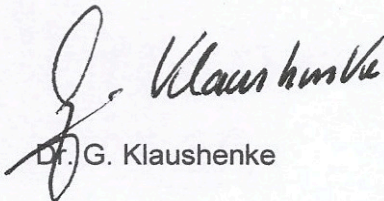
Autoren: Markus Eszlinger, Maha Ullmann, Ilka Ruschenburg, Katharina Böhme, Fabian Görke, Christiane Franzius, Sabine Adam, Thomas Molwitz, Christian Landvogt, Bassam Amro, Anja Hach, Berit Feldmann, Dieter Graf, Antje Wefer, Rainer Niemann, Catharina Bullmann, Günther Klaushenke, Reinhard Santen, Gregor Tönshoff, Velimir Ivancevic, Andreas Kögler, Eberhard Bell, Bernd Lorenz, Gerald Kluge, Christoph Hartenstein, Ralf Paschke

Anteil M. Ullmann

- Unterstützung bei der Arbeitskonzepterstellung
- Beschaffung und Erfassung der zytologischen Daten
- Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Dr. M. Eszlinger

- Arbeitskonzepterstellung
- Unterstützung bei der Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation



Dr. G. Klaushenke

Darstellung des eigenen Beitrags an der Publikation

Titel: Low malignancy rates in fine needle aspiration cytologies in a primary care setting in Germany

Journal: Thyroid, in press

Autoren: Markus Eszlinger, Maha Ullmann, Ilka Ruschenburg, Katharina Böhme, Fabian Görke, Christiane Franzius, Sabine Adam, Thomas Molwitz, Christian Landvogt, Bassam Amro, Anja Hach, Berit Feldmann, Dieter Graf, Antje Wefer, Rainer Niemann, Catharina Bullmann, Günther Klausenke, Reinhard Santen, Gregor Tönshoff, Velimir Ivancevic, Andreas Kögler, Eberhard Bell, Bernd Lorenz, Gerald Kluge, Christoph Hartenstein, Ralf Paschke

Anteil M. Ullmann

- Unterstützung bei der Arbeitskonzepterstellung
- Beschaffung und Erfassung der zytologischen Daten
- Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Dr. M. Eszlinger

- Arbeitskonzepterstellung
- Unterstützung bei der Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation



Dr. R. Santen

Darstellung des eigenen Beitrags an der Publikation

Titel: Low malignancy rates in fine needle aspiration cytologies in a primary care setting in Germany

Journal: Thyroid, in press

Autoren: Markus Eszlinger, Maha Ullmann, Ilka Ruschenburg, Katharina Böhme, Fabian Görke, Christiane Franzius, Sabine Adam, Thomas Molwitz, Christian Landvogt, Bassam Amro, Anja Hach, Berit Feldmann, Dieter Graf, Antje Wefer, Rainer Niemann, Catharina Bullmann, Günther Klausenke, Reinhard Santen, Gregor Tönshoff, Velimir Ivancevic, Andreas Kögler, Eberhard Bell, Bernd Lorenz, Gerald Kluge, Christoph Hartenstein, Ralf Paschke

Anteil M. Ullmann

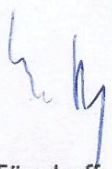
- Unterstützung bei der Arbeitskonzepterstellung
- Beschaffung und Erfassung der zytologischen Daten
- Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Dr. M. Eszlinger

- Arbeitskonzepterstellung
- Unterstützung bei der Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Prof. Dr. med. R. Paschke

- Arbeitskonzepterstellung
- Begleitung der Datenerhebung
- Diskussion der Ergebnisse
- Erstellen der Publikation



Dr. G. Tönshoff

Darstellung des eigenen Beitrags an der Publikation

Titel: Low malignancy rates in fine needle aspiration cytologies in a primary care setting in Germany

Journal: Thyroid, in press

Autoren: Markus Eszlinger, Maha Ullmann, Ilka Ruschenburg, Katharina Böhme, Fabian Görke, Christiane Franzius, Sabine Adam, Thomas Molwitz, Christian Landvogt, Bassam Amro, Anja Hach, Berit Feldmann, Dieter Graf, Antje Wefer, Rainer Niemann, Catharina Bullmann, Günther Klaushenke, Reinhard Santen, Gregor Tönshoff, Velimir Ivancevic, Andreas Kögler, Eberhard Bell, Bernd Lorenz, Gerald Kluge, Christoph Hartenstein, Ralf Paschke

Anteil M. Ullmann

- Unterstützung bei der Arbeitskonzepterstellung
- Beschaffung und Erfassung der zytologischen Daten
- Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Dr. M. Eszlinger

- Arbeitskonzepterstellung
- Unterstützung bei der Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation



Dr. B. Lorenz

Darstellung des eigenen Beitrags an der Publikation

Titel: Low malignancy rates in fine needle aspiration cytologies in a primary care setting in Germany

Journal: Thyroid, in press

Autoren: Markus Eszlinger, Maha Ullmann, Ilka Ruschenburg, Katharina Böhme, Fabian Görke, Christiane Franzius, Sabine Adam, Thomas Molwitz, Christian Landvogt, Bassam Amro, Anja Hach, Berit Feldmann, Dieter Graf, Antje Wefer, Rainer Niemann, Catharina Bullmann, Günther Klausenke, Reinhard Santen, Gregor Tönshoff, Velimir Ivancevic, Andreas Kögler, Eberhard Bell, Bernd Lorenz, Gerald Kluge, Christoph Hartenstein, Ralf Paschke

Anteil M. Ullmann

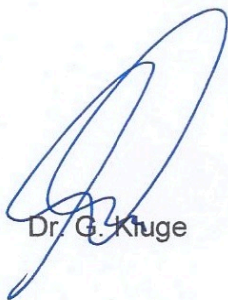
- Unterstützung bei der Arbeitskonzepterstellung
- Beschaffung und Erfassung der zytologischen Daten
- Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Dr. M. Eszlinger

- Arbeitskonzepterstellung
- Unterstützung bei der Analyse und Auswertung der Daten
- Erstellen der Publikation

Anteil Prof. Dr. med. R. Paschke

- Arbeitskonzepterstellung
- Begleitung der Datenerhebung
- Diskussion der Ergebnisse
- Erstellen der Publikation



Dr. G. Kluge

6.5 Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

.....
Datum

.....
Maha Ullmann

6.6 Lebenslauf

Maha Saida Ullmann
Geboren 05.10.1989, Berlin

Klinische Erfahrung

03.2017 – 04.2020 Assistenzärztin in Weiterbildung
Urologie und Andrologie, Klinikum St. Georg
Leipzig

Weiterbildung

August 2019 DEGUM-zertifizierter Sonografie-Grundkurs
Juni 2018 Spermogrammkurs nach WHO Richtlinien, Münster

Hochschulausbildung

2009 – 2016 Medizinstudium, Universität Leipzig

Dezember 2016 3. Staatsexamen
Oktober 2015 2. Staatsexamen
März 2012 1. Staatsexamen

01. – 06.2013 Auslandssemester (Erasmus) der Medizin CHU Nancy,
Frankreich

Praktika

06. – 10.2016 Praktisches Jahr, Innere Medizin, Klinikum Altenburger
Land

03. – 06.2016 Praktisches Jahr, Chirurgie, Kantonsspital Aarau, Schweiz
11.2015 – 03.2016 Praktisches Jahr, Urologie, Kantonsspital Aarau, Schweiz
Februar 2015 Famulatur, Kinder-und Jugendpsychiatrie, Park
Krankenhaus Leipzig

August 2014 Famulatur, Urologie, St. Elisabeth Krankenhaus Leipzig
März 2014 Famulatur, Psychiatrie, CHU Nancy
August 2012 Famulatur, Thoraxchirurgie, DRK Berlin

01. – 06.2009 Freiwilliges soziales Jahr in der Uniklinik Tübingen

Schulausbildung

2000 – 2008 Deutsch-Französisches-Gymnasium mit Erlangen des
Deutsch-Französischen Abiturs, Freiburg

Maha Ullmann
Leipzig, 24.8.2020

6.7 Verzeichnis wissenschaftlicher Veröffentlichungen

Erstautorschaft:

Eszlinger M, **Ullmann M**, Ruschenburg I, Böhme K, Görke F, Franzius C, Adam S, Molwitz T, Landvogt C, Amro B, Hach A, Feldmann B, Graf D, Wefer A, Niemann R, Bullmann C, Klaushenke G, Santen R, Tönshoff G, Ivancevic V, Kögler A, Bell E, Lorenz B, Kluge G, Hartenstein C, Paschke R 2017 Low malignancy rates in fine needle aspiration cytologies in a primary care setting in Germany. *Thyroid* 27: 1385-1392.

Co-Autorschaft:

Eszlinger M, Böhme K, **Ullmann M**, Görke F, Siebolts U, Neumann A, Franzius C, Adam S, Molwitz T, Landvogt C, Amro B, Hach A, Feldmann B, Graf D, Wefer A, Niemann R, Bullmann C, Klaushenke G, Santen R, Tönshoff G, Ivancevic V, Kögler A, Bell E, Lorenz B, Kluge G, Hartenstein C, Ruschenburg I, Paschke R 2017 Evaluation of a Two-Year Routine Application of Molecular Testing of Thyroid Fine-Needle Aspirations Using a Seven-Gene Panel in a Primary Referral Setting in Germany. *Thyroid* 27: 402_411.

6.8 Danksagung

Zunächst möchte ich Prof. Dr. med. Paschke für den Vorschlag der Thematik meiner Promotion danken. Er hat mich an das wissenschaftliche Arbeiten herangeführt, war allzeit erreichbar und hat mich unterstützend geleitet und begleitet. Außerdem möchte ich Dr. Eszlinger danken für die gute Zusammenarbeit und das immer offene Ohr sowie Prof. Dr. med. Baerwald für die Übernahme der Betreuung.

Dem MVZ Wagnerstibbe Einbeck und insbesondere Frau Dr. med. Ruschenburg danke ich für die freundliche Beherbergung und die fruchtbare Zusammenarbeit genauso wie Udo Siebolts, Anna Neumann, Christiane Franzius, Sabine Adam, Thomas Molwitz, Christian Landvogt, Bassam Amro, Anja Hach, Berit Feldmann, Dieter Graf, Antje Wefer, Rainer Niemann, Catharina Bullmann, Günther Klaushenke, Reinhard Santen, Gregor Tönshoff, Velimir Ivancevic, Andreas Kögler, Erhard Bell, Bernd Lorenz, Gerald Kluge, Christoph Hartenstein, die uns ihre FNAs zur Verfügung gestellt haben.

Zu guter Letzt bedanke ich mich von ganzem Herzen bei meiner Mutter für die immerwährende Unterstützung, bei meinem Patenonkel für jeden Computerrat und bei meinen Freunden, die mir in dieser Zeit ihren unermüdlichen Beistand gewährt haben.